

UNIVERZITA PAVLA JOZEFA ŠAFÁRIKA V KOŠICIACH
Lekárska fakulta



VYBRANÉ KAPITOLY Z INFEKTOLÓGIE

Ivana Hockicková - Ondrej Zahornacký a kol.

Košice 2024

Vybrané kapitoly z infektológie

Vysokoškolský učebný text

Autori a zostavovatelia:

MUDr. Ivana Hockicková, PhD.

MUDr. Ondrej Zahornacký, PhD.

Spoluautori:

MUDr. Ján Hockicko, PhD.

prof.MUDr. Pavol Jarčuška, PhD.

prof.MUDr. Pavol Kristian, PhD.

doc.MUDr. Zuzana Paraličová, PhD.

MUDr. Štefan Porubčín, PhD.

MUDr. Alena Rovňáková, PhD.

Klinika infektológie a cestovnej medicíny, Lekárska fakulta Univerzity Pavla Jozefa Šafárika

Recenzenti:

doc. MUDr. Peter Sabaka, PhD.

Klinika infektológie a geografickej medicíny, Lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave

prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.

Klinika infektológie a cestovnej medicíny, Lekárska fakulta Univerzity Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach

Tento text je publikovaný pod licenciou Creative Commons 4.0 - Creative Commons Attribution-NonCommercial-No-derivates 4.0 („Uveďte pôvod – Nepoužívajte komerčne - Nespracováajte“)



Za odbornú a jazykovú stránku tejto publikácie zodpovedá autor. Rukopis neprešiel redakčnou ani jazykovou úpravou.

Dostupné od: 02.04.2024

Umiestnenie: www.unibook.upjs.sk

ISBN 978-80-574-0300-5 (e-publikácia)

Obsah

Zoznam skratiek	7
Zoznam obrázkov	10
Zoznam tabuliek.....	11
1. Charakter infekčných chorôb.....	12
1.1 Patogenéza infekčných ochorení.....	13
1.2 Špecifické vlastnosti infekčných ochorení	15
1.3 Priebeh infekčných ochorení	15
1.4 Diagnostika infekčných ochorení	17
1.5 Mikrobiologická diagnostika infekčných ochorení.....	18
1.6 Liečba infekčných ochorení	20
1.6.1 Antibiotická liečba	21
1.6.2 Antivírusová liečba.....	21
1.6.3 Antimykotická liečba.....	22
1.6.4 Antiparazitárna liečba.....	22
1.6.5 Špecifická imunoterapia antitoxínmi	22
2. Respiračné infekcie.....	23
2.1 Rinitída	24
2.2 Tonzilitída a faryngitída	25
2.3 Streptokoková tonzilofaryngitída.....	27
2.4 Sinusitída.....	29
2.5 Šarlach.....	30
2.6 Záškrt - diftéria.....	32
2.7 Infekčná mononukleóza	33
2.8 Epiglotitída	35
2.9 Laryngitída	36
2.10 Čierny kašeľ.....	38
2.11 Pneumónia	39
2.12 Chríпка	44
3. COVID-19.....	48
4. HIV a AIDS	60
5. Gastrointestinálne infekcie	68
5.1 Ochorenia vyvolané Salmonelami.....	72
5.1.1 Brušný týfus a paratýfusy	72
5.1.2 Nosičstvo salmonel	73

5.1.3 Salmonelózy.....	73
5.2 Šigelózy.....	74
5.3 <i>Kampylobakteriázy</i>	74
5.4 <i>Yersiniázy</i>	75
5.5 Črevné infekcie vyvolané <i>Escherichia coli</i>	76
5.6 Alimentárna intoxikácia.....	76
5.7 Rotavírusová infekcia.....	77
5.8 Adenovírusová infekcia.....	77
5.9 Norovírusová infekcia.....	78
6. Infekcie vyvolané <i>Clostridioides difficile</i>	79
7. Vírusové hepatitídy	84
7.1 Klinický priebeh vírusovej hepatitídy.....	84
7.2 Vírusová hepatitída A.....	86
7.3 Vírusová hepatitída B.....	87
7.4 Vírusová hepatitída C.....	91
7.5 Vírusová hepatitída D.....	93
7.6 Vírusová hepatitída E.....	94
8. Infekcie centrálného nervového systému	96
8.1 Bakteriálne (purulentné, hnisavé) meningitídy.....	96
8.2 Aseptické (nehnisavé) meningitídy.....	99
8.3 Mozgový absces.....	102
9. Nozokomiálne infekcie	104
9.1 Základne determinanty nozokomiálnych infekcií.....	105
9.1.1 Prameň pôvodcu.....	105
9.1.2 Pôvodcovia nozokomiálnych infekcií.....	105
9.1.3 Prenos vyvolávajúceho agens.....	106
9.1.4 Vnímový jedinec.....	107
9.2 Respiračné nozokomiálne nákazy.....	107
9.3 Močové nozokomiálne nákazy.....	108
9.4 Nozokomiálne infekcie krvného prúdu.....	109
9.5 Nozokomiálne ranové infekcie.....	109
10. Infekcie mäkkých tkanív a kože	111
10.1 <i>Impetigo</i>	112
10.2 Purulentné lézie kože a mäkkých tkanív.....	113
10.3 Nekrotizujúca fasciitída.....	116

11. Sepsa.....	119
12. Vybrané exantémové ochorenia.....	125
12.1 Osýpky.....	126
12.2 Ružienka.....	128
12.3 Exantémy pri ochoreniach spôsobené Herpes simplex 1 a 2.....	129
12.4 Ovčie kiahne a pásový opar.....	131
12.5 Prvé kiahne.....	133
12.6 Piata choroba.....	135
12.7 Šiesta choroba.....	135
12.8 Syndróm ruka-noha-ústa.....	136
13. Infekčné choroby v gravidite.....	138
13.1 Vírusová hepatitída B a gravidita.....	138
13.2 HIV a gravidita.....	139
13.3 Toxoplazmóza a gravidita.....	139
13.4 Rubeola a gravidita.....	140
13.5 Syfilis a gravidita.....	141
13.6 Cytomegalovírus a gravidita.....	141
13.7 Herpes simplex genitalis a gravidita.....	142
13.8 Parvovírus B 19 a gravidita.....	142
14. Vybrané zoonózy.....	144
14.1 Lymfská borelióza.....	144
14.2 Listerióza.....	146
14.3 Leptospiróza.....	148
14.4 Brucelóza.....	149
14.5 Q-horúčka.....	150
14.6 Mor.....	151
14.7 Toxoplazmóza.....	153
14.8 Besnota (rabies).....	155
14.9 Tularémia.....	157
14.10 Antrax.....	158
14.11 Choroba z mačacieho poškrabania – bartonelóza.....	160
14.12 Choroba z potkanieho uhryznutia.....	161
15. Hantavírusové infekcie.....	163
16. Zásady antimikrobiálnej liečby a molekulárne mechanizmy antibiotickej rezistencie.....	166

16.1	<i>Desatoro princípov použitia antibiotík</i>	168
16.2	<i>Molekulárne mechanizmy antibiotickej rezistencie</i>	175
17.	Prevenia infekčných ochorení	185
17.1	<i>Aktívna a pasívna imunizácia</i>	185
17.1.1	<i>Pasívna imunizácia</i>	186
17.1.2	<i>Aktívna imunizácia</i>	187
17.1.3	<i>Prehľad jednotlivých vakcín podľa typu</i>	189
18.	Prevenia infekčných komplikácií po pohryzení zvieratom	191
18.1	<i>Ranová infekcia po pohryzení zvieratom</i>	191
18.2	<i>Besnota a profylaxia</i>	192
18.3	<i>Tetanus a profylaxia</i>	193
18.4	<i>Zoonózy po poranení zvieratom</i>	194
	Zoznam použitej literatúry	195

Zoznam skratiek

°C – stupeň Celzia
ABR – acidobázická rovnováha
ACE2 - angiotenzín konvertujúci enzým 2
AIDS – angl. Acquired Immune Deficiency Syndrome, syndróm získanej imunitnej nedostatočnosti
ALP – alkalická fosfatáza
ALT - alanínaminotransferáza
anti-HAV – protilátky proti vírusu hepatitídy A
anti-HBc – protilátky proti HBcAg
anti-HBe – protilátky proti HBeAg
anti-HBs – protilátky proti HBsAg
anti-HCV – protilátky proti vírusu hepatitídy C
anti-HDV – protilátky proti vírusu hepatitídy D
anti-HEV - protilátky proti vírusu hepatitídy E
ARDS – angl. Acute Respiratory Distres Syndrome, syndróm akútnej respiračnej tiesne
ASLO – anti-streptolýzín O
AST - aspartátaminotransferáza
ATB - antibiotiká
BMI – body mass index
CAP – angl. community-acquired pneumonia
cART -kombinovaná antiretrovírusová liečba
CDI – infekcie spôsobené C.difficile
CKD – angl. chronic kidney disease, chronická obličková choroba
CMV – cytomegalovírus
CNS – centrálny nervový systém
CO₂ – oxid uhličitý
CT/CP – angl. cycle treshold/crossing point
CRP – C-reaktívny proteín
CSF – angl. Cerebrospinal Fluid, cerebrospinálna tekutina
CSI - Clostridium difficile Severity Index
CT – angl. Computer Tomography, počítačová tomografia
DC – dýchacie cesty
DDC – dolné dýchacie cesty
DIC – diseminovaná intravaskulárna koagulopathia
DNA – deoxyribonukleová kyselina
DS – Downesové skóre
EA – angl. Early Antigen, skorý antigén
EAggEC – enteroagregatívne EC
EBNA – angl. EBV nuclear antigen, EBV nukleárny antigén
EBV – Epstein-Barrovej vírus
EC – Escherichia coli
ECMO – extrakorporálna membránová oxygenácia
EHEC – enterohemoragické EC
ECHO – angl. enteric cytopatic human orphan
EIEC – enteroinvazívne EC
ELISA - enzyimoimunoanalýza
EPEC – enteropatogénne EC
ETEC – enterotoxigénne EC
EV – enterovírus
FiO₂ – koncentrácia kyslíka vo vdychovanom vzduchu

GALT - gut-associated lymphoid tissue
GAS – angl. group A streptococci – streptokoky skupiny A
GBS - Guillain-Barre syndróm
GDH – glutamátdehydrogenáza
GGO – angl. Ground Glass Opacities, opacity mliečného skla
GIT - gastrointestinálny trakt
GMT - gamaglutamyltransferáza
H – hemaglutinín
HAART - z angl. Highly Active Antiretroviral therapy, vysokoaktívna antiretrovírusová liečba
HAP – angl. Hospital-acquired pneumonia
HAV – vírus hepatitídy A
HBcAg – jadrový antigén c vírusu hepatitídy B
HBeAg – e antigén vírusu hepatitídy B
HBsAg – povrchový antigén vírusu hepatitídy B
HBV – vírus hepatitídy B
HCC – hepatocelulárny karcinóm
HCV - vírus hepatitídy C
HDC – horné dýchacie cesty
HDV - vírus hepatitídy D
HEV - vírus hepatitídy E
HFNC - z angl. High Flow Nasal Cannula, vysokoprietoková oxygenoterapia
HFRS - hemoragická horúčka s renálnym syndrómom
HHV – angl. Human Herpes Virus, ľudský herpetický vírus
HIV - angl. Human Immunodeficiency Virus, vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti
HPS - hantavírusový pľúcny syndróm
HRCT – angl. high-resolution CT,
HSV-1 – Herpes simplex vírus 1
HSV-2 - Herpes simplex vírus 2
CHC – chronická hepatitída C
ID – inkubačná doba
IFN - interferón
IgA – imunoglobulín A
IgG – imunoglobulín G
IgM – imunoglobulín M
IL – interleukín
IM – infekčná mononukleóza
INSTI - Inhibítory HIV integrázy
IVIG - intravenózne imunoglobulín
JIS - jednotka intenzívnej starostlivosti
KI - koinfekcia
KPPA - krátkodobé profylaktické podávanie antibiotík
L - liter
LB – lymská borelióza
MAB – angl. monoclonal antibodies, monoklonálne protilátky
MALDI-TOF – angl. matrix-associated laser desorption ionization time-of-flight
MAP - stredný arteriálny tlak
MIC - minimálna inhibičná koncentrácia
MIS - angl. multisystem inflammatory syndrome, multisystémový zápalový syndróm
MMR - Morbilli-Mumps-Rubeola
MRI – magnetická rezonancia
MRSA – metilín-rezistentný Staphylococcus aureus
MRSE – metilín-rezistentný Staphylococcus epidermidis

MSM – muži, ktorí majú sex s mužmi
MSSA – angl. meticilin-susceptible Staphylococcus aureus
N – neuramididáza
NANB - hepatitídy non-A, non-B
NHC – N-hydroxycytidín
NI - nozokomiálna infekcia
NNRTI - nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy
NRTI - nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy
O₂ – kyslík
ORL – ušno-nosno-krčné
PaO₂ – parciálny tlak kyslíka
PCR – angl. Polymerase Chain Reaction, polymerázová reťazová infekcia
PCT - prokalcitonín
PegIFN – pegylovaný interferón
PEP - post expozičná profylaxia
PI- Inhibítory HIV proteázy
PIH – angl. Pneumonia in Immunocompromised Host
PND – prínosové dutiny
PrEP – preexpozičná profylaxia
PSI – angl. Pneumonia Severity Index
RIA - rádioimunoanalýza
RNA – ribonukleová kyselina
RSV – angl. Respiratory Syncycial Virus, respiračný synciciálny vírus
RTG – röntgenové vyšetrenie
RT-PCR – real-time-PCR
S1 – spike proteín
SARS-CoV 1 - z angl. Severe Acute Respiratory Syndrom – coronavirus 1, koronavírus 1 spôsobujúci ťažký akútny respiračný syndróm
SARS-CoV 2 – z angl. Severe Acute Respiratory Syndrom – coronavirus 2, koronavírus 2 spôsobujúci ťažký akútny respiračný syndróm
SHP – angl. Social-houses pneumonia
SI - superinfekcia
SIRS – angl. Systemic Inflammatory Response Syndrome, sydróm systémovej zápalovej odpovede
SNV - Sin Nombre vírus
SOFA - zlyhávanie jednotlivých orgánových systémov
STEC - shiga-like toxín produkujúce EC
STR – angl. Single-Tablet Regiment, jednotabletový režim
SVR - angl. Sustained Viral Response, trvalá virologická odpoveď
TBC - tuberkulóza
TMP-SMX – trimetoprim-sulfametoxazol
TNF – angl. Tumor Necrosis Factor, faktory nekrotizujúce nádory
TORCH - toxoplasmóza, ostatné, rubeola, CMV, herpes simplex genitalis
TT – telesná teplota
ÚVZ - Úrad verejného zdravotníctva
UNL – z angl. upper normal limit, nad normálnou hladinou
VAP – angl. Ventilator-Associated Pneumonia
VCA – angl. Viral Capsid Antigen, kapsidový antigén
VTEC (verotoxín),
VZV – Varicella-Zoster vírus
WHO – angl. World Health Organisation, Svetová zdravotnícka organizácia

Zoznam obrázkov

- Obrázok 1** Vizuálne pozorovanie patogénu – samička *Ascaris lumbricoides*
- Obrázok 2** Mikroskopické vyšetrenie krvného náteru s nálezom *Plasmodium falciparum*
- Obrázok 3** Hnisavé čapy na tonzilách pri streptokokovej angíne
- Obrázok 4** Malinovitý jazyk u dieťaťa so šarlachom
- Obrázok 5** Nález pablán pri záškrtke
- Obrázok 6** Exantém ako následok liečby aminopenicilínmi pri infekčnej mononukleóze
- Obrázok 7** Nomenklatúra vírusu chrípky
- Obrázok 8** Štruktúra vírusu SARS-CoV 2
- Obrázok 9** Výsledok antigénového testu
- Obrázok 10** Nález B línií v USG obraze a difúzny bilaterálny nález škvrnitých opacít
- Obrázok 11** HRCT vyšetrenie pľúc s nálezom bilaterálnych opacít
- Obrázok 12** Schematické znázornenie pôsobenia MAB
- Obrázok 13** Erythema nodosum pri yersinióze
- Obrázok 14** Reaktívna artritída pri yersinióze
- Obrázok 15** Schéma vírusu hepatitídy B
- Obrázok 16** Prirodzený priebeh HBV infekcie
- Obrázok 17** Prirodzený priebeh HCV infekcie
- Obrázok 18** Erysipelas na hrudníku
- Obrázok 19** Hemoragický erysipelas
- Obrázok 20** Algoritmus rozvoja sepsy
- Obrázok 21** Exantém pri osýpkach
- Obrázok 22** Herpes labialis
- Obrázok 23** Exantém pri ovčích kiahňach
- Obrázok 24** Herpes zoster facialis
- Obrázok 25** Pustulózný exantém pri pravých kiahňach
- Obrázok 26** Motýľovitý erytém pri piatej chorobe
- Obrázok 27** Exantém na dlaniach pri ochorení ruka-noha-ústa
- Obrázok 28** Erythema migrans
- Obrázok 29** Toxoplazmóza mozgu
- Obrázok 30** Negriho telieska v mozočku
- Obrázok 31** Kožná forma antraxu
- Obrázok 32** Štruktúra hantavírusu
- Obrázok 33** Schéma prenosu informácie kódujúcej rezistenciu
- Obrázok 34** Hryzná ranová infekcia

Zoznam tabuliek

Tabuľka 1	Základné rozdelenie infekcií dýchacích ciest
Tabuľka 2	Rozdelenie tonzilitíd
Tabuľka 3	Klinické kritériá diferenciálnej diagnostiky streptokokovej angíny
Tabuľka 4	Zhodnotenie počtu bodov a odporúčaný postup v diferenciálnej diagnostike streptokokovej angíny
Tabuľka 5	Diferenciálna diagnostika akútneho respiračnej infekcie so stridorom
Tabuľka 6	Skóre podľa Downesa pri akútnej subglotickej laryngitíde
Tabuľka 7	Prehľad patogénov, ktoré najčastejšie spôsobujú uvedený typ pneumónie
Tabuľka 8	Skórovací systém stratifikácie rizika u pacienta s pneumóniou
Tabuľka 9	Rizikové faktory na prítomnosť rezistentných baktérií vyvolávajúcich pneumóniu
Tabuľka 10	Prehľad MAB
Tabuľka 11	Liečba COVID-19 zhrnutie
Tabuľka 12	Riziko nákazy HIV
Tabuľka 13	Antiretrovirotiká používané v liečbe infekcie HIV
Tabuľka 14	Oportúnne infekcie a možnosti ich profylaxie
Tabuľka 15	Rozdelenie hnačiek podľa trvania
Tabuľka 16	Najčastejšie bakteriálne patogény črevných infekcií
Tabuľka 17	Najčastejšie vírusové patogény črevných infekcií
Tabuľka 18	Najčastejší vyvolávatelia alimentárnej intoxikácie
Tabuľka 19	Liečivá, ktoré môžeme využiť pri liečbe hnačky
Tabuľka 20	Faktory asociované so vznikom ochorenia CDI
Tabuľka 21	ATLAS skóre
Tabuľka 22	Clostridium difficile Severity Index
Tabuľka 23	Charakteristika primárne hepatotropných vírusov
Tabuľka 24	Fázy chronickej infekcie vírusom HBV
Tabuľka 25	Interpretácia významu markerov vírusovej hepatitídy B
Tabuľka 26	Likvorologický nález pri jednotlivých typoch infekcií CNS
Tabuľka 27	Rizikové faktory vzniku nozokomialnej infekcie
Tabuľka 28	Najčastejšie patogény vybraných kožných infekcií
Tabuľka 29	Rizikové faktory pre infekciu MSSA/MRSA
Tabuľka 30	Kritéria na stanovenie diagnózy sepsa a septický šok
Tabuľka 31	Diagnostika príčiny sepsy
Tabuľka 32	Prehľad zoonóz a zvierat, ktoré ich najčastejšie prenášajú
Tabuľka 33	Prehľad orgánových prejavov brucelózy
Tabuľka 34	Rozdiel v mortalite závažných foriem bakteriálnych infekcií po zavedení antibiotík
Tabuľka 35	Porovnanie efektivity krátkodobej a dlhodobej antibiotickej liečby
Tabuľka 36	Skupiny B-laktamáz podľa Amblera
Tabuľka 37	Prehľad jednotlivých povinných očkovaní na Slovensku
Tabuľka 38	Prehľad odporúčaných očkovaní na Slovensku
Tabuľka 39	Prehľad vybraných cestovateľských očkovaní
Tabuľka 40	Najčastejší pôvodcovia ranových infekcií po pohryzení psom
Tabuľka 41	WHO klasifikácia kontaktov človeka so zvieratom podozrivým z besnoty a pokyny pre preventívnu liečbu ľudí podľa závažnosti ochorenia
Tabuľka 42	Prehľad zoonóz po poranení zvieratom

1. Charakter infekčných chorôb

doc.MUDr.Zuzana Paraličová, PhD.

Úvod: Infekčné choroby boli, sú a pravdepodobne aj stále budú. Niektoré ochorenia trápia ľudstvo už dlhé storočia (malária, tuberkulóza), iné sú v súčasnosti už zriedkavé (antrax, mor) a dokonca sa podarilo celosvetovo eliminovať variolu. Na druhej strane, niektoré infekčné ochorenia sa objavili len nedávno (COVID 19, HIV infekcia, vtáčia chrípka, Ebola).

Základné pojmy: Infekčné choroby sú ochorenia vyvolané živými mikroorganizmami. Mikroorganizmy rozdeľujeme na baktérie, vírusy, huby a parazity.

- **baktérie** sú jednobunkové mikroorganizmy, ktorých bunka neobsahuje pravé pevné jadro. Ich DNA je uložená v bunke voľne, preto sa radia medzi tzv. prokaryonty.
- **vírusy** sú menšie, nebunkové organizmy, nemajú vlastné jadro, genetická informácia je zapísaná iba v jednom type nukleovej kyseliny, buď DNA alebo RNA. Sú to obligátne intracelulárne parazity, ktoré nerastú, nemetabolizujú, nedelia sa a nemnožia sa extracelulárne, len cez DNA hostiteľskej bunky, do ktorej prepíšu vlastné genetické informácie.
- **parazity** sa rozdeľujú na protozoa a červy.
- **protozoa** sú jednobunkové organizmy s pravým jadrom – eukaryonty.
- **červy** – sú mnohobunkové živočíšne organizmy.
- **huby** - patria medzi eukaryontné rastlinné organizmy. Ochorenia u ľudí môžu spôsobovať toxíny makromycét (napr. muchotrávky zelenej), ale pojmom mykózy sa označujú ochorenia spôsobené mikromycétami.

Nie všetky mikroorganizmy sú pre človeka škodlivé. Naopak, podľa posledných výskumov sa ukazuje, že v ľudskom tele len 1 bunka z 10 je ľudská bunka, ostatné sú mikroorganizmy, s ktorými človek žije v symbióze.

Symbióza: vzťah medzi mikroorganizmom a hostiteľom, pri ktorom majú obaja partneri so spolužitia úžitok. Mikróby, ktoré tvoria normálnu flóru sa stávajú súčasťou obranných mechanizmov, kompetitívne bránia osídleniu patogénnymi mikroorganizmami.

Komezalizmus: vzťah, kedy mikrób osídľuje hostiteľa, využíva ho ako zdroj výživy, pričom ho však nepoškodzuje, ale zároveň hostiteľ nemá z neho úžitok. Takýto vzťah je skôr zriedkavý. Väčšinou makroorganizmus z prítomnosti mikroorganizmov na svojom povrchu profituje.

Parazitizmus: vzťah, kedy mikroorganizmus prežíva a množí sa v organizme hostiteľa na úkor hostiteľského organizmu.

Podľa toho, či sú mikroorganizmy schopné spôsobiť ochorenie ich rozdeľujeme na

- nepatogénne – ochorenie u ľudí nevyvolávajú
- patogénne - mikróby schopné invázie, môžu spôsobiť ochorenie u ľudí. Riziko vzniku a závažnosť ochorenia závisí od vlastností vyvolávateľa a hostiteľa
- Oportúnne patogény – mikróby, ktoré nespôsobujú ochorenie u zdravých ľudí, môžu však spôsobiť závažné ochorenie u ľudí s poruchou imunity.

Patogenita: je schopnosť vyvolať ochorenie. Je to vlastnosť celého druhu.

Virulencia: vyjadruje mieru patogenity určitého kmeňa. Je to vlastnosť individuálna. Napríklad streptokoky produkujúce toxín syndrómu toxického šoku spôsobujú podstatne závažnejšie ochorenie, sú viac virulentné ako kmene, ktoré tento toxín netvorí.

Kontagiozita: nákazlivosť, vyjadruje mieru prenosnosti infekčnej choroby. Príklad: ochorenia, ktoré sú vysokokontagiózne vedú k vzniku nákazy u vysokého percenta osôb, ktoré boli v kontakte s nakazenou osobou (ovčie kiahne).

Infekčná dávka: množstvo patogénov potrebných kvzniku ochorenia. Líši sa pri jednotlivých choreniach. Napríklad na vznik šigelózy stačí 10-100 baktérií, na vznik salmonelózy je potrebných milión baktérií.

Infekcia: nákaza - je stav, kedy dochádza k interakcii medzi patogénom a hostiteľom. Nie vždy musí dôjsť ochoreniu.

Infekčná choroba: stav, keď výsledkom **interakcie patogénu a hostiteľa je poškodenie hostiteľského organizmu, narušenie jeho integrity.** K poškodeniu hostiteľských buniek dochádza buď priamym cytopatickým efektom patogénnych mikroorganizmov, tvorbou toxínov, alebo imunitnou reakciou namierenou na elimináciu patogénov. To, či v dôsledku stretnutia sa s patogénom dôjde ku vzniku choroby, alebo nie, závisí od viacerých faktorov tak zo strany patogéna ako aj hostiteľa. Zo strany patogéna to je hlavne:

- virulencia (schopnosť vyvolávať chorobu, produkcia exo a endotoxínov, prítomnosť puzdra, faktory rezistencie voči antibiotikám...)
- veľkosť infekčnej dávky.

Zo strany hostiteľa je to hlavne:

- imunitná reakcia – špecifická a nešpecifická. Navodenie špecifickej imunity je možné po očkovaní voči danej chorobe, resp. po jej prekonaní v minulosti.
 - v súčasnej dobe výrazne pribúda počet imunokompromitovaných ľudí (ľudia s onkologickým ochorením, s transplantovaným orgánom, užívajúci imunosupresívnu či cytostatickú liečbu, bezdomovci, ľudia s HIV infekciou, starí ľudia...)
- celkový stav organizmu – ľudia vyčerpaní, vystresovaní, vyhladovaní, či s pridruženým ochorením častejšie a vážnejšie ochorejú ako zdraví ľudia

Kolonizácia: pokiaľ sú určité časti na povrchu kože či slizníc hostiteľa osídlené infekčným agens, pričom nevedú k poškodeniu a vzniku choroby, hovoríme o **kolonizácii**.

Nosičstvo: podobný stav, kedy sú patogény prítomné na povrchu, alebo aj vnútri organizmu hostiteľa a vylučujú sa do okolia. Hostiteľ pri tom nemá známky choroby. Nosiči sú vysoko rizikovní z hľadiska šírenia nákazy.

1.1 Patogenéza infekčných ochorení

Pod pojmom patogenéza infekčných ochorení sa rozumie reťazec reakcií medzi patogénom a hostiteľom, ktoré vedú k poškodeniu hostiteľského organizmu. Infekčný proces začína **stretnutím** mikróba s hostiteľom, následne mikrób **prestupuje** do hostiteľského organizmu, **šíri sa** z miesta vstupu do cieľových orgánov, **množí sa a poškodzuje** hostiteľa buď priamo alebo k poškodeniu orgánov dochádza vplyvom imunitnej odpovede hostiteľa. V prípade, že v interakcii vyhráva imunitná obrana, dôjde k uzdraveniu. V opačnom prípade k úmrtiu, resp. poškodeniu orgánov. Ak sú sily vyrovnané akútne ochorenie odznie, ale mikroorganizmus perzistuje v tele hostiteľa buď vo forme nosičstva, alebo chronickej infekcie.

Patogény podľa tropizmu k bunkám hostiteľského organizmu delíme na extra a intracelulárne parazity. **Extracelulárne parazity** sú také patogény, ktoré sa v hostiteľskom organizme môžu množiť voľne, bez priamej väzby na hostiteľské bunky. Patrí medzi ne väčšina baktérií, protozoá, mykotické organizmy. Iné mikróby odolávajú baktericídny mechanizmom fagocytujúcich buniek, hlavne makrofágov, prežívajú v nich a ďalej sa množia. Nazývajú sa **fakultatívne intracelulárne parazity**. Predstaviteľom tejto skupiny sú napr. mykobaktérie, brucely, listérie. Často vedú kvzniku granulomatózneho zápalu. Tretiu skupinu predstavujú patogény, ktoré sú metabolicky úplne závislé od hostiteľskej bunky. Označujú sa ako **obligátorne intracelulárne patogény**. Patria sem všetky vírusy a z baktérií napríklad chlamýdie, mykoplazmy, bordetely a rickettsie.

Mikroorganizmy môžu disponovať rôznymi **faktormi patogenity**, ktoré buď umožňujú kolonizáciu, prienik a množenie patogéna – tzv. **faktory invazivity**, alebo pôsobia toxicky na bunky hostiteľského organizmu – **toxické produkty**.

Na druhej strane makroorganizmus tiež disponuje obrannými mechanizmami, ktorými reaguje na prítomnosť patogénov. Prvou obrannou líniou sú **povrchové bariéry** kože a slizničných membrán, na ktorých participujú okrem mechanickej ochrany aj nešpecifické antimikróbne peptidy a proteíny, hlien, biofilm, cilié, peristaltika, lyzozým, mikróflóra a komplement. Ak patogén zdolá prvú obrannú líniu, ďalšiu líniu predstavuje **nešpecifická imunita**, ktorá rozoznáva invadujúci patogén a spúšťa aktiváciu mnohých imunitných buniek, systému hypotalamus - hypofýza - nadoblička a uvoľnenie celého radu cytokínov a chemokínov. Tejto reakcii sa hovorí reakcia akútnej fázy, alebo novšie používaný termín - iniciálna zápalová odpoveď. Zahŕňa širokú paletu nešpecifických faktorov, ktoré napomáhajú fagocytózu, ničenie mikróbov a aktiváciu imunitných systémov. Väčšina zápalových faktorov je v organizme prítomná stále, avšak počas iniciálnej zápalovej reakcie dochádza k ich prudkému zvýšeniu, čo vedie k zápalovej reakcii organizmu. Klinicky sa to prejaví horúčkou, malátnosťou, zvýšenou únavou, ktoré zvyčajne sprevádzajú včasné štádiá infekcie. Lokálne sa zápalové zmeny prejavia ako calor (teplo), rubor (začervenanie), tumor (opuch), dolor (bolesť), functio laesa (narušenie funkcie). Vo všeobecnosti môžeme zhrnúť, že iniciálna zápalová odpoveď je uniformná adaptačná odpoveď na narušenie integrity organizmu zameraná na zaistenie stability vnútorného prostredia. Tieto reakcie predchádzajú spustenie špecifickej imunitnej odpovede. **Špecifická imunita** sa aktivuje v neskorších štádiách infekcie ako reakcia na antigén, ktorý unikol nešpecifickej imunitě. Je sprostredkovaná T a B lymfocytmi a môže byť humorálna alebo celulárna. Humorálnu imunitu tvoria protilátky, ktoré sú produkované v aktivovaných B lymfocytoch. Ide o glykoproteíny, ktoré naviazaním na invadujúce mikroorganizmy uľahčujú ich rozpoznanie a zničenie bunkami prirodzenej imunity. Špecifická bunková imunita je zabezpečovaná T a B lymfocytmi. Dôležitými vlastnosťami špecifickej imunity je **antigénna špecificita** - reakcia je namierená len na konkrétny antigén a **imunologická pamäť**. Po zvládnutí primárneho ochorenia, pri opätovnom stretnutí s daným antigénom dochádza k omnoho rýchlejšej a silnejšej reakcii čo vedie k rýchlej eliminácii patogéna, bez klinických prejavov ochorenia. Imunologická pamäť je sprostredkovaná pamäťovými T lymfocytmi a pretrvávajúcimi protilátkami. Veľmi stručne sme tu uviedli imunologické reakcie na infekčný podnet, ktoré sú veľmi komplexné a zložité a ich podrobný opis by presiahol rámec tejto učebnice.

Patogenetický mechanizmus bunkového poškodenia pri infekčných chorobách môže byť rôzny. Zjednodušene môžeme povedať, že k poškodeniu buniek môže dôjsť buď priamym cytopatickým pôsobením patogéna, alebo v dôsledku imunitnej reakcie zameranej na zneškodnenie invazéra. Obidva mechanizmy sa však častokrát prelínajú.

Baktérie môžu poškodzovať hostiteľa:

- *adhéziou na bunkové povrchy*. Baktérie po kontakte so slizničným povrchom adherujú na bunkové receptory hostiteľskej bunky. Baktérie, ktoré nemajú schopnosť adhérence sú z tela odstraňované (močom, prúdom vydychovaného vzduchu...) Adherované baktérie sa množia in situ. Toto množenie môže priamo viesť k patologickým zmenám buniek v bezprostrednom okolí. Napr. pri množení enteropatogénnych *E.coli* na sliznici čreva dochádza k zmenám v cytoskelete buniek.
- *inváziou do buniek*. Niektoré baktérie majú schopnosť aktívne prenikať do nefagocytujúcich buniek (epitelových buniek, endotelu, fibroblastov), čím bunky poškodzujú a môžu spôsobiť ich smrť. Napríklad *Salmonely*, *Shigely*, *Yersinia pseudotuberculosis* a iné.
- *inváziou do tkanív*. Iné baktérie zas majú schopnosť prenikať do hlbších tkanív medzi bunkami, alebo po rozpade buniek. Šírenie baktérie do ďalších tkanív umožňujú rôzne enzýmy, hlavne hyaluronidáza, ktorú produkujú napríklad streptokoky.
- *produkciou toxínov*. Mnohé baktérie aktívne produkujú toxíny, alebo sa z nich uvoľňujú toxické látky po ich rozpade. Tieto toxíny sú buď hlavným faktorom patogenity (*Clostridium tetani*, *Cl. Botulinum*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Vibrio cholerae*), alebo sú len jedným z viacerých patogénnych faktorov baktérie (*Streptococcus pyogenes*, *Bacillus anthracis*...)

- *stimuláciou zápalovej reakcie a uvoľnením cytokínov.* Obranná reakcia zameraná na likvidáciu invadujúcich baktérií môže byť neprimeraná a sama vedie k poškodeniu buniek a tkanív napadnutých patogénmi.
- *indukciou imunopatologických reakcií.* Niektoré baktérie dokážu spustiť imunopatologické reakcie, ktoré vedú k vzniku autoimunitných chorôb. K ich vzniku môže dôjsť vtedy, ak niektoré antigény baktérií sú veľmi podobné antigénom hostiteľa. Príkladom sú poststreptokoková glomerulonefritída a reumatická horúčka, artritída po infekcii *Yersinia enterocolitica*.

V dôsledku patogenetických pochodov dochádza v hostiteľskom makroorganizme napadnutom patogénmi k patologickým zmenám, ktoré sa prejavujú klinickými príznakmi, typickými pre dané ochorenie.

1.2 Špecifické vlastnosti infekčných ochorení

Infekčné choroby majú niekoľko špecifických vlastností. Vytvárateľmi sú živé organizmy, príčina - **etiologický agens je známy**. Mikroorganizmy ako živé organizmy nie sú uniformné a môžu napadnúť ktorýkoľvek orgán či tkanivo ľudského tela. S tým súvisí, že aj prejavy infekčných ochorení sú **variabilné a premenlivé** a majú **pestrú symptomatiku**. Infekčné choroby sú **prenosné – transmisívne**. Môžu sa prenášať z človeka na človeka, zo zvierat na človeka, z prostredia na človeka, čo môže viesť k vzniku epidémií až pandémií.

V procese prenosu infekčných chorôb je potrebné rozoznať:

- **zdroj infekcie** (chorý človek, bacilonosič, sám pacient, zvieratá, pôda)
- **cestu prenosu**
 - priamy kontakt – úzky kontakt s infikovanou osobou alebo zvieratkom
 - fekálne – orálny prenos (požitie kontaminovanej vody, potravín, špinavé ruky)
 - vzdušná cesta (aerosolom)
 - krvou (transfúzie krvi a krvných derivátov, chirurgické zákroky, náhodné poranenie ihlou u zdravotníckych pracovníkov, užívanie vnútrožilových drog, tetovanie, piercing)
 - vektor (prenos infekcie pomocou prenášačov, ktorými môžu byť kliešte, komáre, blchy, vši aj iný hmyz)
 - vertikálny prenos – z matky na plod
- **vnímavého jedinca** – jedinec, ktorý nemá voči danému ochoreniu vytvorenú dostatočnú špecifickú imunitu

Infekčné choroby majú aj jednu dobrú vlastnosť a tou je **preventabilita**. Spôsoby ochrany závisia hlavne od cesty prenosu. Pokiaľ je známy etiologický agens a cesty jeho prenosu na človeka, vieme infekcii predchádzať dodržaním nešpecifických hygienických opatrení ako napríklad tepelná úprava živočíšnej potravy, preváranie pitnej vody, pri respiračných nákazách nosenie ochranného rúška, používanie ochranných rukavíc a plášťov a podobne. Druhou nešpecifickou možnosťou je zvyšovanie odolnosti napríklad zdravou výživou, otužovaním, dostatkom spánku a podobne. Špecifická ochrana pred infekčnými ochoreniami spočíva v aktívnej (očkovanie) a pasívnej imunizácii. (viac v kapitole Očkovanie)

1.3 Priebeh infekčných ochorení

Priebeh infekčnej choroby môžeme posúdiť na základe časového priebehu, alebo podľa intenzity príznakov infekcie.

V časovom priebehu infekčnej choroby rozoznávame tieto fázy:

- **inkubačná doba:** doba od preniknutia infekčného agensa do organizmu po prvé príznaky. Je typická pre jednotlivé infekčné choroby (chrípka 1-3 dni, varicella 2 týždne, lepra 5-7 rokov).

V tomto období dochádza k množeniu patogénov a mobilizácii fagocytov. Infikovaný sa však ešte cíti zdravý.

- **prodromálne štádium:** objavujú sa prvé nešpecifické príznaky choroby (horúčka, malátnosť, nechutenstvo). Zvyčajne trvá krátko niekoľko hodín až 5 dní.
- **štádium plného rozvoja choroby:** prítomné sú hlavné príznaky, typické pre danú chorobu (vezikulárny exantém pri varicеле, hnačky pri črevných infekciách, kašeľ pri respiračných...) Celkové príznaky dosahujú maxima. Pri ochoreniach s ťažkým priebehom môže dôjsť až k poruchám základných životných funkcií.
- **štádium regresie - ústup príznakov:** dochádza k ústupu príznakov. Subjektívny aj objektívny stav sa zlepšuje.
- **štádium rekonvalescencie:** postupne dochádza k normalizácii anatomického a funkčného poškodenia tkanív a orgánov. Nie sú už prítomné známky choroby, chorý ešte býva slabý a ľahko sa unaví.
- **uzdravenie:** v ideálnom prípade dochádza k úplnej normalizácii anatomického a funkčného poškodenia tkanív a orgánov ad integrum. Prevažná väčšina infekcií sa vyhojí ad integrum.

Niekedy sa môže v priebehu uzdravovania ochorenie vrátiť. Rozlišujeme:

- **relaps:** nové vzplanutie ochorenia v štádiu ústupu príznakov alebo včasnej rekonvalescencie. Vracajú sa príznaky plného rozvoja choroby. Príčinou je nedoliečenie choroby, vyvolávateľ je zhodný s prvotným ochorením. Pri niektorých infekciách býva relaps častý (brušný týfus - hlavne v minulosti, hepatitída A).
- **recidíva:** opakovanie toho istého ochorenia (nemusí to byť len infekčné ochorenie), ktoré sa znova objaví až po úplnom uzdravení. Príčinou nie je nedoliečenie, ale napr. pretrvávajúca dispozícia (napr. anatomická vada)
- **reinfekcia:** je recidíva infekčného ochorenia. Pôvodca reinfekcie je zvyčajne odlišný od prvotného ochorenia, môže ísť o infekciu antigénne odlišným subtypom patogéna, prípadne o reinfekciu rovnakým patogénom pri nedostatočne vytvorenej postinfekčnej imunite. Časté recidívy pozorujeme napr. pri klostrídiovej enterokolitíde a pri infekciách močových ciest u ľudí s anatomickou predispozíciou (napr. veziko-ureterálny reflux).
- **rekurencia:** tento pojem sa používa v anglickej literatúre pre opakovanú infekciu, je všeobecnejší a zahŕňa oba prípady: recidívu aj relaps.
- **superinfekcia:** je keď sa k pôvodnej infekcii pridruží nová odlišná infekcia, vyvolaná úplne iným patogénom. Najčastejšie nasadá bakteriálna infekcia na vírusovú infekciu, ktorá bola prvotná, poškodila epitel a podporila vznik sekundárnej bakteriálnej infekcie. Stretávame sa s tým napríklad pri infekciách dýchacích ciest. V menej priaznivých prípadoch nedochádza k úplnému uzdraveniu. Ochorenie môže viesť ku smrti, inokedy môže zanechať následky, alebo môže prejsť do chronického štádia.
- **chronická infekcia:** patogén dlhodobo pretrváva v napadnutých bunkách a tkanivách, aktívne sa množí a viac alebo menej poškodzuje napadnuté orgány. Niektoré infekcie majú tendenciu chronického priebehu (HIV infekcia, tuberkulóza, brucelóza, hepatitída B a C)
- **nosičstvo:** ide o bezpríznakové množenie infekčného agensa, ku ktorému môže dôjsť po prekonaní akútnej infekcie, prípadne aj infekcia prebieha od začiatku ako bezpríznakové vylučovanie patogénov, bez prejavov akútnej choroby. Patogén sa vylučuje z organizmu buď trvalo alebo dočasne, prípadne periodicky. Nespôsobuje poškodenie napadnutých orgánov. Nosiči sú častým a nebezpečným zdrojom infekčných ochorení. Časté je nosičstvo *Salmonella typhi*, ale aj ostatných salmonel, meningokokov, zlatého stafylokoka... Patogeniticky odlišné je chronické nosičstvo HBs antigénu vírusu hepatitídy B.

- **exacerbácia:** ide o stav, kedy dochádza k aktivácii chronickej infekcie, ktorá je v kľudovom období nevýrazná prípadne bezpríznaková
- **následné stavy:** ide o stavy, keď po prekonaní akútnej infekcie dochádza k eliminácii patogéna, ale pretrváva anatomické alebo funkčné poškodenie napadnutých orgánov a tkanív, ktoré je často ireverzibilné.

Podľa intenzity príznakov rozlišujeme priebeh infekcie:

- **inaparentný** – dochádza len imunologickej odpovedi, infikovaný nemá žiadne ťažkosti (tvorba špecifických protilátok, napríklad u pacientov s inaparentnou akútnou hepatitídou)
- **asymptomatický** – infikovaný je bez subjektívnych alebo objektívnych prejavov choroby, okrem imunologickej odpovede sú prítomné biochemické alebo histologické zmeny (napríklad elevácia pečeňových enzýmov u pacientov s asymptomatickou akútnou hepatitídou)
- **abortívny** – infikovaný má prítomné len nešpecifické prodromálne príznaky bez rozvinutia plného klinického obrazu. Imunologické a biochemické zmeny sú prítomné.
- **typický** – infekcia prebieha pod klinickým obrazom ochorenia, ktorý je typický pre danú infekciu
- **ťažký** – fulminantný (fudrojantný, hypertoxický, malígny) – ochorenie so závažným priebehom, klinické a biochemické príznaky sú vystupňované a môžu viesť až k ohrozeniu života.

1.4 Diagnostika infekčných ochorení

Včasná diagnostika, izolácia a liečba infekčných ochorení je najdôležitejším predpokladom pri zabránení šírenia nákazy. Pri diagnostike infekčných ochorení postupujeme podobne ako pri iných druhoch chorôb. Veľmi dôležitú úlohu však zohráva epidemiologická anamnéza a mikrobiologické vyšetrenia na určenie pôvodcu nákazy. Pri vyšetrowaní pacienta postupujeme od najjednoduchších vyšetrení k najzložitejším.

Anamnéza: Pri vyšetrení začíname **anamnézou**. Zameriavame na zistenie príznakov ochorenia, pričom cielenými otázkami sa pýtame na príznaky typické pre konkrétne infekčné choroby. V osobnej anamnéze pátrame po pridružených ochoreniach a užívaní liekov, hlavne takých, ktoré vedú k narušeniu funkcie imunitného systému. Veľmi dôležitý je údaj o prekonaných infekčných ochoreniach v minulosti, lebo mnohé infekcie zanechávajú doživotnú imunitu a v priebehu života sa môžu vyskytnúť iba raz. Ďalší dôležitý údaj je o doterajšej imunizácii pacienta, tak aktívnej ako i pasívnej. Nezastupiteľné miesto v diagnostike infekčných ochorení má **epidemiologická anamnéza**. Pacienta sa pýtame na kontakty s možným zdrojom nákazy ako aj možné cesty prenosu infekcií. Zaujímame sa o priamy kontakt s chorými ľuďmi, príznaky choroby u členov domácnosti a pracovného kolektívu, prebývanie v kolektívnych zariadeniach. Dôležitý je údaj a konzumácii rizikových potravín hlavne živočíšneho pôvodu, ktoré neboli dostatočne tepelne upravené, zdroj pitnej vody, pitie vody s nekontrolovaných prameňov, konzum nepasterizovaného mlieka a mliečnych výrobkov. Ďalej sa pýtame na kontakt so zvieratami, či už v domácnosti (chovanie domácich zvierat), na pracovisku (lesníci, poľnohospodári, veterinárni pracovníci, ale aj vodoinštalatéri, asanační pracovníci a podobne) alebo vo voľnej prírode. Dôležitý je údaj o poranení zvierat a o poštípaní hmyzom. Zaujímame sa aj o záľuby – záhradkárčenie, kontakt s pôdou, vodné športy, turistika. Veľmi dôležitá je profesijná anamnéza.

Objektívne vyšetrenie: Po získaní anamnézy pokračuje **objektívne vyšetrenie** pacienta. Jeho základom je fyzikálne vyšetrenie, pri ktorom používame hlavne vlastné zmysly a jednoduché príručné vyšetrovacie prístroje, ako fonendoskop, baterku, ústnu lopatku, teplomer a tlakomer. Medzi klasické fyzikálne vyšetrenie patrí: **inšpekcia** – obhliadka chorého, **palpácia** – prehmatávanie jednotlivých častí

tela, **perkúzia** – počúvanie zvukov, ktoré vznikajú klepaním nad jednotlivými dutinami, či orgánmi tela a **auskultácia** – počúvanie tónov a šelestov nad jednotlivými orgánmi tela fonendoskopom. Dôležité je sledovať celkový stav pacienta, stav vedomia, správanie pacienta, stav hydratácie. Následne urobíme celkovú inšpekciu a pokračujeme vyšetrením jednotlivých orgánov. Dôležité je všímať si aj dynamiku zmien.

Niekedy je možné určiť správnu diagnózu infekčnej choroby už na základe anamnézy a objektívneho vyšetrenia (ovčie kiahne, ruža, laryngitída, erythema migrans...). Neraz je však potrebné zrealizovať pomocné zobrazovacie a laboratórne vyšetrenia. Tie nám môžu dopomôcť k určeniu správnej diagnózy a zároveň určiť rozsah postihnutia jednotlivých orgánov a tkanív, ako aj posúdiť dynamiku ochorenia.

Zobrazovacie vyšetrenia: Pri využívaní **zobrazovacích vyšetrení** volíme vždy postup od najjednoduchších, neinvazívnych vyšetrení, a v prípade potreby pristupujeme k náročnejším a viac pacienta zaťažujúcim vyšetreniam. Používame: röntgenové vyšetrenie, ultrazvukové vyšetrenie, vyšetrenie počítačovou tomografiou, vyšetrenie magnetickou rezonanciou, pozitronovú emisnú tomografiu, nukleárne vyšetrenia.

Laboratórne vyšetrenia: Vyšetrenia krvného obrazu a základných biochemických parametrov môžu byť veľmi prínosné pre určenie správnej diagnózy, ako aj závažnosti postihnutia organizmu.

Vyšetrenie **krvného obrazu** je nevyhnutné pri laboratórnom vyšetrení každého pacienta. Obzvlášť dôležité pri diagnostike infekčných ochorení je vyšetrenie počtu bielych krviniek a zastúpenie ich jednotlivých typov.

pri **bakteriálnych infekciách** býva zvýšený celkový počet bielych krviniek s prevahou neutrofilných leukocytov.

pri **vírusových infekciách** býva naopak zvýšený počet lymfocytov.

pri **parazitárnych nákazách** býva zvýšený počet eozinofilných leukocytov.

Z **biochemických vyšetrení** je prínosné vyšetrenie markerov bakteriálneho zápalu (C-reaktívny proteín, prokalcitonín, Interleukín 6, ferritín) a markeru sepsy – laktát. Pre posúdenie funkcie obličiek slúži vyšetrenie močoviny a kreatinínu. Stav pečene hodnotíme na základe vyšetrenia aktivity pečeneových enzýmov a bilirubínu. Dôležité, hlavne pri hnačkových a horúčkových infekciách je aj vyšetrenie minerálov. Imunologické vyšetrenia môžu pomôcť pri posúdení stavu imunitného systému pacienta.

1.5 Mikrobiologická diagnostika infekčných ochorení

Na určenie konkrétneho pôvodcu infekčnej choroby slúžia mikrobiologické vyšetrenia. Pre správnu mikrobiologickú diagnostiku je potrebná úzka spolupráca klinika a mikrobiológa. Klinik musí zvážiť, o aký patogén sa môže jednať a zvoliť najvhodnejší spôsob mikrobiologického vyšetrenia a zároveň odobrať vhodný materiál na mikrobiologické vyšetrenie. Taktiež musí dohliadať aby bol materiál odobraný do vhodného kontajnera a zabezpečiť včasný transport do laboratória. Transportné kontajnery môžu byť prázdne, môžu obsahovať živnú pôdu, protizrážavý roztok, či stabilizátor. Pokiaľ nie je materiál doručený do laboratória včas, môže byť znehodnotený buď úhynom baktérií alebo naopak prerastením fyziologickou flórou.

Mikrobiologické vyšetrenia môžeme rozdeliť na:

- **priame** – určujú priamo prítomnosť mikroorganizmov, prípadne ich časti.
- **nepriame** – zisťujú prítomnosť imunitnej reakcie na prítomnosť infekčného agensa.

Pri vyšetrovacích metódach sa určujú niektoré štatistické hodnoty:

Senzitivita testu vyjadruje pravdepodobnosť, že test je pozitívny pri prítomnom ochorení.

Vyjadruje sa v %, prípadne v hodnotách 0-1. Ide o schopnosť testu rozpoznať skutočne choré osoby. Vysoko senzitivne testy iba málo kedy neukážu ľudí s daným ochorením (málo falošne negatívnych

výsledkov), preto sú vhodné na skriningové vyšetrenia. Niekedy však môžu výsledky byť aj falošne pozitívne, preto je potrebné konfirmačné vyšetrenie testom s vysokou špecificitou.

Špecificita testu je definovaná ako pravdepodobnosť, že test je negatívny u osôb bez ochorenia. Vyjadruje schopnosť testu rozpoznať osoby bez ochorenia. Čím je špecificita vyššia, tým je menej falošne pozitívnych nálezov. Preto sú testy s vysokou špecificitou vhodné na potvrdenie podozrenia.

Prediktívne hodnoty testu určujú, nakoľko – s akou pravdepodobnosťou môžeme veriť výsledku testu. **Prediktívna hodnota pozitívneho testu** (positive predictive value) vyjadruje pravdepodobnosť, že osoba je naozaj chorá keď test reagoval pozitívne. **Prediktívna hodnota negatívneho testu** (negative predictive value) je pravdepodobnosť, že osoba nemá sledovanú chorobu pri negatívnom výsledku testu. Senzitivita a špecificita sú charakteristiky testu. Prediktívne hodnoty **silne závisia na prevalencii ochorenia**. Pokiaľ je test realizovaný v populácii s vysokou prevalenciou danej choroby je aj prediktívna hodnota pozitívneho testu vyššia, ako keby bol realizovaný v oblastiach s nízkou prevalenciou choroby.

Medzi **priame mikrobiologické vyšetrenia** patrí:

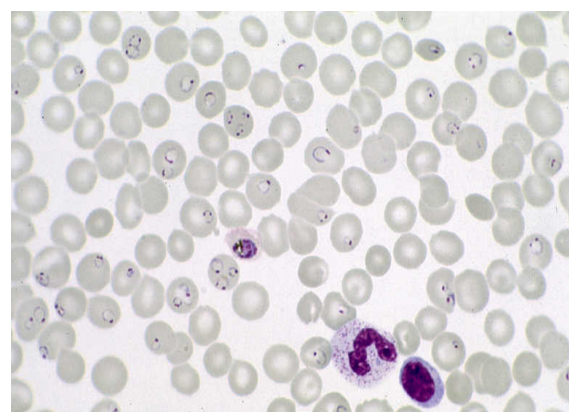
a) **vizuálne určenie patogéna** voľným okom, prípadne pomocou lupy. Takýmto spôsobom vieme určiť iba makroskopické agens, napríklad červy (obrázok 1).

b) **mikroskopické vyšetrenie**: Mikroskopom vyšetrujeme buď natívne preparáty, alebo špeciálne farbené. Na základe mikroskopického vyšetrenia sa diagnostikujú parazitárne chorenia. Vyšetruje sa stolica, krv, prípadne moč na prítomnosť prvokov, alebo vajčiek červov. Mikroskopia je prínosná aj pri určení niektorých bakteriálnych agens, pričom sa vyšetrujú farbené preparáty. Najčastejšie sa používa farbenie podľa Grama, pri ktorom následne vieme určiť, či sa jedná o Gram pozitívne alebo Gram negatívne baktérie, ich tvar (koky alebo tyčinky) a zoskupenie (dvojice, retiazky, strapce...). Na mikroskopickú diagnostiku acidorezistentných baktérií sa používa farbenie podľa Ziehl-Neelsena. Na mikroskopické vyšetrenie krvného náteru napríklad na prítomnosť plazmódií sa používa farbenie podľa Giemsa (obrázok 2).

c) **kultivácia**: kultivačné vyšetrenia sa používajú v bakteriológii, ojedinele aj vo virológii. Základom kultivácie je znalosť a dodržanie podmienok potrebných pre rast jednotlivých baktérií. Najčastejšie sa ako rastové médium používa agar. Niektoré organizmy majú veľmi špecifické požiadavky na rast. Anaeróby vyžadujú kultiváciu bez prístupu vzduchu. Podobne, niektoré organizmy, ako je *Campylobacter* a *Helicobacter* rastú iba v mikroaerofilnej atmosfére. Niektoré organizmy rastú pomaly a vyžadujú predĺženú inkubáciu (napr. *Bartonella*, *B. pertussis*, *Brucella*, *Francisella*, *Legionella*, mykobaktérie). Je však nepraktické a zbytočné aby mikrobiológ naočkoval všetky vzorky na širokú škálu dostupných médií a inkuboval kultúry



Obrázok 1 Vizuálne pozorovanie patogéna - samička *Ascaris lumbricoides*



Obrázok 2 Mikroskopické vyšetrenie krvného náteru s nálezom *Plasmodium falciparum*

v rôznych inkubačných podmienkach. Preto je dôležité, aby lekár jasne uviedol zdroj vzorky a aj predpokladané patogény.

d) detekcia antigénov: dokazuje prítomnosť antigénov baktérií, vírusov, húb alebo parazitov v biologickom materiáli. Používajú sa aglutinačné, imunoflorescenčné alebo enzýmové metódy. Výhodou týchto testov je rýchla dostupnosť výsledku a pomerne nízka cena. Nevýhodou je nízka senzitivita a špecificita testov pre niektoré mikroorganizmy a obmedzená dostupnosť.

- využíva sa napr. pri detekcii:
 - antigén SARS-CoV 2 a chrípky z nosofaryngeálneho výteru
 - antigén vírusov zo stolice (noro, rota, adenovírusov)
 - antigén pneumokokov a legionel z moču
 - antigén pneumokokov a meningokokov z likvoru

e) molekulárno-biologické metódy sú testy na priamu **detekciu nukleových kyselín**. V posledných rokoch sa veľmi rýchlo rozvíjajú a zavádzajú do klinickej mikrobiologickej praxe. Rozdeľujú sa na:

- **neamplifikačné** (Gen-Probe) testy, ktoré sa používajú pokiaľ sú baktérie prítomné v klinických vzorkách vo veľkých počtoch (*C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *S. pyogenes*) alebo na identifikáciu izolátov v kultúrach.
- **amplifikačné metódy** - majú vyššiu senzitivitu, ktorá je dosiahnutá amplifikáciou – namnožením cieľových sekvencií nukleových kyselín. Najčastejšie používaný amplifikačný test je polymerázová reťazová reakcia (polymerase chain reaction -PCR). PCR sa používa na kvalitatívne aj kvantitatívne určenie prítomnosti vírusu vo vzorke. Bežne sa používa na zistenie vírusov: SARS-CoV 2, chrípky, HIV, hepatitídy B a C, EBV, cytomegalovírusu a herpes simplex vírusov 1 a 2.

Medzi **nepriame mikrobiologické vyšetrenia** patria:

f) sérologické metódy – určujú prítomnosť protilátok proti konkrétnemu antigénu v sére pacienta. Používajú sa najmä vo virológii, parazitológii a aj v bakteriológii na dôkaz baktérií, ktoré ťažko rastú in vitro (*Chlamydophila pneumoniae*, *Coxiella burnetii*, *Leptospira*, *T. pallidum*...). Sú stále prínosné v diagnostike ochorení a zároveň bežne dostupné. Používajú sa mnohé sérologické testy.

- medzi klasické sérologické metódy patria: **precipitačné reakcie, aglutinačné reakcie a reakcia väzby komplementu**. Tieto neumožňujú odlíšiť jednotlivé triedy protilátok (imunoglobulíny triedy IgM, IgA, IgG), preto je na potvrdenie diagnózy potrebné opakované vyšetrenie párovej vzorky s odstupom aspoň 10-14 dní a posúdenie dynamiky titra protilátok. Pre akútne ochorenie svedčí aspoň štvornásobný vzostup titra protilátok.
- novšie vysokocitlivé metódy umožňujú určiť aj protilátkové triedy a preto nie je potrebné vyšetrenie párovej vzorky. Pre akútne ochorenie svedčí prítomnosť protilátok v triede IgM. Medzi tieto metódy sa zaraďujú **imunofluorescencia**, **rádioimunoanalýza** (RIA) a najčastejšie používaná **enzymoimunoanalýza** (ELISA).

1.6 Liečba infekčných ochorení

Mnohé infekčné ochorenia sa vyliečia spontánne (hepatitída A, infekčná gastroenteritída, osýpky...). V anglickej literatúre sa im hovorí „self-limited“. Napriek tomu včasná aplikácia účinnej liečby môže skrátiť trvanie príznakov ochorenia, zlepšiť prognózu ochorenia a v mnohých prípadoch zachrániť život. Liečba infekčných ochorení sa vo všeobecnosti delí na **všeobecnú = symptomatickú**, a **kauzálnu = antimikróbnu**. **Všeobecná liečba** je zameraná na udržanie základných životných funkcií a tlmenie nepríjemných subjektívnych príznakov. Veľmi dôležitou súčasťou liečby infekčných ochorení je zabezpečenie dostatočného prívodu tekutín a minerálov, hlavne pri ich zvýšených stratách pri

hnačkách a horúčkach. Ďalej zabezpečiť dostatočný prísun kyslíka a dostatočný krvný obeh. Dôležitá je aj starostlivosť o výživu, častokrát sú potrebné diétne opatrenia, hlavne pri gastroenteritídach a hepatitídach. Dôležité je aj lokálne ošetrovanie kožných zmien. **Kauzálna liečba** spočíva v ničení mikroorganizmov vyvolávajúcich ochorenie, alebo v zabránení ich rastu a množenia. Je základom liečby v infektológii. Podľa typu vyvolávajúceho agens kauzálnu liečbu delíme na antibiotickú, antivírusovú, antiparazitárnu a antimykotickú. Patrí sme aj špecifická imunoterapia antitoxínmi

1.6.1 Antibiotická liečba

Najviac dostupná a najčastejšie používaná je antibiotická liečba, ktorá je nasmerovaná na liečbu ochorení vyvolaných baktériami. Antibiotiká pôsobia buď lokálne (na koži alebo slizniciach) alebo celkovo (po perorálnom alebo parenterálnom podaní). V súčasnej dobe existuje účinná antibiotická liečba takmer na všetky známe patogénne baktérie. Stále väčšiu hrozbu však predstavuje nárast počtu multirezistentných baktérií, hlavne z čeľade enterobaktérií, kde hrozí objavenie sa kmeňov rezistentných na všetky doteraz známe antibiotiká.

Antibiotiká podľa mechanizmu účinku delíme na:

- baktericídne – usmrčujú baktérie.
- bakteriostatické – zastavujú množenie baktérií.

Na úplnú likvidáciu vyvolávateľa je však vždy nevyhnutné správne fungovanie imunitného systému. Preto ľudia s poškodenou funkciou imunitného systému na jednej strane často ochorejú na oportúnne infekcie no na druhej strane môžu podľahnúť aj banálnym infekciám.

Antibiotiká pôsobia nie len na baktérie, ktoré spôsobili ochorenie, ale aj na fyziologickú flóru. Zároveň užívanie liekov môže byť spojené s výskytom nežiaducich vedľajších účinkov. Preto je potrebné antibiotickú liečbu ordinovať nanajvýš uvážlivo. Nevhodne podávaná antibiotická liečba nesie so sebou zbytočné riziká liekovej toxicity, zastretie správnej diagnózy, navýšenie ceny liečby a nárast počtu rezistentných kmeňov baktérií. Správne zvolená liečba má byť racionálna. To znamená, že sa ordinuje na základe poznania etiologického agensa, po zvážení indikácií a kontraindikácií, spektra účinnosti lieku a farmakokinetiky lieku (distribúciu lieku v organizme). Dávka a dĺžka podávania antibiotika musí byť optimálne zvolená.

Antibiotická liečba môže byť:

- **empirická** – na základe skúseností, pred zahájením liečby sa neprevádza mikrobiologické vyšetrenie.
- **úvodná ATB liečba** – zahájenie terapie je neodkladné. Materiál na mikrobiologické vyšetrenia bol odobratý, ale nemôže sa čakať na výsledky. Voľba antibiotika musí obsiahnuť účinnosť na všetky do úvahy prichádzajúce patogény.
- **cielená liečba** - vychádza z poznania etiologického agens a jeho citlivosti na antibiotiká, predstavuje optimálny postup.
- **preemptívna liečba** – ak liečime infekcie, ktorých diagnostika je obtiažna, ale prognóza veľmi vážna /mykotické infekcie, TBC.../

V súčasnej dobe je známych mnoho antibiotík a antibaktériových chemoterapeutík, ktoré sú podľa chemického zloženia rozdelené do jednotlivých skupín. Desatoro správneho používania antibiotickej liečby je uvedené v samostatnej kapitole.

1.6.2 Antivírusová liečba

Antivírusová liečba sa používa na liečbu infekcií vyvolaných vírusmi. Aj keď v poslednej dobe nastal veľký rozvoj v oblasti antivírusovej liečby, v porovnaní s liečbou bakteriálnych ochorení je liečba

vírusových ochorení podstatne menej dostupná. Na väčšinu bežných vírusových ochorení kauzálna liečba dostupná nie je a choroba musí byť zvládnutá hlavne dobre fungujúcim imunitným systémom. V súčasnej dobe sa antivírusové lieky používajú na liečbu nasledujúcich ochorení.

- ochorenia spôsobené **herpetickými vírusmi**. Na liečbu infekcií spôsobených vírusmi Herpes simplex 1,2 a Varicela-zoster vírusom sa používa acyklovir a jemu príbuzné lieky. Ganciclovir sa používa na liečbu infekcií spôsobených vírusom cytomegálie.
- **chrípka**: na liečbu chrípky v indikovaných prípadoch sa používajú inhibítory neuraminidázy oseltamivir a zanamivir.
- **Hepatitída B a C**: Antivirotiká sa používajú na liečbu chronických hepatítid B a C, pričom v posledných rokoch došlo k výraznému rozvoju antivírusových látok na liečbu chronických hepatítid, objavili sa na trhu viaceré účinné lieky. Antivirotiká, ktoré požívame na liečbu chronickej hepatitídy C, sa súhrne označujú ako priamo-pôsobiace antivirotiká (DAAs, z angl. direct acting antivirals). Patrí medzi nich sofosbuvir, glekaprevir a mnohé ďalšie. V liečbe chronickej hepatitídy B sa využívajú nukleoz(t)idové analógy, napr. entecavir alebo tenofovir.
- **HIV infekcia**: Ešte viac antivírusových liekov sa používa na liečbu HIV infekcie. Historicky prvé patrili do skupiny inhibítorov reverznej transkriptázy – zidovudin, lamivudin. Postupne sa spektrum účinných látok rozšírilo na lieky pôsobiace na rôznych úrovniach replikácie vírusu a vstupu vírusu do bunky. V súčasnosti sa antivirotiká na liečbu HIV infekcie delia do 7 skupín.
- **COVID-19**: na liečbu COVID-19 sa používa nirmeltravir boostovaný ritonavírom, remdesivir a molnupiravir. Dôležité je začať liečbu do 5 dní od objavenia príznakov ochorenia.
- **Iné**: v ťažkých prípadoch sa skúša podávanie ribavirinu na liečbu infekcie RS vírusom či Lassa vírusom. Efekt však nie je jednoznačne dokázaný.

1.6.3 Antimykotická liečba

Na liečbu infekcií spôsobených hubami sa používajú antimykotiká. Podľa aplikácie a rozsahu účinku sa delia na lokálne a systémové antimykotiká. Na systémovú aplikáciu sa v súčasnej dobe najviac používajú amfotericin B, ďalej fukonazol, ktorý je účinný na *Candida albicans*, ale aj niektoré non albicans kandidy a kryptokoky, na liečbu rezistentných kmeňov sa odporúčajú echinokandíny. Závažné systémové mykózy postihujú hlavne imunokompromitované osoby, ich liečba je finančne náročná a patrí do rúk skúsených odborníkov.

1.6.4 Antiparazitárna liečba

Parazitárne ochorenia vyvolávajú buď endoparazity – protozoá a červy, alebo ectoparazity – patriace najčastejšie medzi hmyz. S tým súvisí aj veľká rôznorodosť liečebných prípravkov používaných v liečbe parazitárnych ochorení. Veľmi zjednodušene môžeme povedať, že na prvoky pôsobia antiprotozoiká a na červy antihelmentiká. Na liečbu črevných protozoárnych infekcií sa používajú nitroimidazoly, hlavne metronidazol. Na liečbu malárie sa používa viacero liekov, najčastejšie ide o prípravky na báze chinínu alebo artemizínu. Z antihelmentík sa najčastejšie používajú širokospektrálne pôsobiace deriváty imidazolu – mebendazol a albendazol. Z ďalších je to chinolínová zlúčenina prazikvantel.

1.6.5 Špecifická imunoterapia antitoxínmi

Špecifické antitoxíny sa v infektológii používajú na liečbu a prevenciu ochorení, pri ktorých je za poškodenie organizmu zodpovedný toxín produkovaný patogénom. Najčastejšie ide o bakteriálne toxíny. O špecifických antitoxínoch sme viac hovorili v kapitole pasívna imunizácia. Používajú sa hlavne na liečbu diftérie, tetanu a botulizmu.

2. Respiračné infekcie

MUDr. Ivana Hockicková, PhD.

Úvod: Infekcie dýchacích ciest (DC) sú najrozsiahlnejšia a najčastejšie sa vyskytujúca skupina infekčných ochorení v každej vekovej kategórii, pričom pre každú vekovú populáciu majú svoje charakteristiky a odlišnosti. Sú spojené s pomerne vysokou chorobnosťou, najmä u najmladších a najstarších vekových skupín. V skupine najstarších pacientov sú spojené aj s pomerne vysokou mortalitou. Obvykle nezanechávajú dlhotrvajúcu imunitu, preto v priebehu sezóny môžeme prekonať aj niekoľko epizód respiračnej infekcie.

Etiológia: Vyvolávateľmi respiračných infekcií je veľké množstvo patogénov – baktérie, vírusy, huby ale aj parazity. V súčasnosti poznáme až 200 rôznych patogénov, ktoré môžu spôsobiť respiračnú infekciu. Približne 90% infekcií, najmä horných dýchacích ciest je vyvolaných vírusmi, menej častá je etiológia bakteriálna, mykotická alebo spôsobená atypickými patogénmi.

Epidemiológia: Vyskytujú sa celosvetovo v lokálnych epidémiách, ale môžu byť aj príčinou celosvetovej pandémie (nový subtyp chrípky, COVID-19). Väčšina týchto nákaz má **sezónny charakter** (najmä chladné mesiace roka), typický je aj hromadný výskyt v cyklických obdobiach. Niektoré respiračné infekcie sa v populácii vyskytujú pomerne často (napr. nádcha), iné boli úspešne eliminované očkovaním (záškrt, čierny kašeľ). Pri respiračných infekciách hovoríme o tzv. **fyzilogickej chorobnosti**. U detí predškolského veku to môže byť až 6-8 infekcií horných DC za rok a to najmä v zimných mesiacoch. U detí školského roka, adolescentov a dospelých sú to 2-4 infekcie HDC za rok. V prípade vyššej frekvencie infekcií hovoríme o **recidivujúcich infekciách dýchacích ciest**, kde je potrebné pátrať po ich príčine (imunitnej a neimunitnej). **Zdrojom infekcie** je **chorý človek**, ktorý kašľom, kýchaním ako aj bežným dýchaním rozširuje do vzduchu drobné infikované kvapôčky sekrétu. Následne dochádza k vdýchnutiu (inhalácii) patogénu. K prenosu môže dôjsť aj kontaminovanými rukami alebo predmetmi, zriedkavo aj alimentárne (tuberkulóza).

Patogenéza: Dýchacie cesty rozdeľujeme na horné a dolné. K horným DC (HDC) patrí nosová dutina, nosohltan, prínosové dutiny, hrtan a priedušnica. K dolným DC (DDC) patria priedušky a pľúca. Podľa anatomického rozdelenia teda rozlišujeme infekcie horných a dolných dýchacích ciest (tabuľka 1). V HDC sa vyskytujú mikroorganizmy, ktoré sú súčasťou bežnej flóry v podobe viacerých ekosystémov, pričom ich počet a spektrum závisí od viacerých faktorov. V nosovej dutine sú bežne prítomné *S.epidermidis*, *S.aureus*, *Moraxella catharralis*, *Proteus spp.*, v nosohltane *S.salivarius*, *S.sanguinis*, v tonzilách *S.mitis*, *S.mutans*, skupina *HACEK*, v dutine ústnej viridujúce streptokoky, *Veilonela spp.*, *Candida* a mnohé ďalšie. DDC sú za normálnych podmienok takmer sterilné. Na ochrane dýchacích ciest sa podieľa viacero mechanizmov. V nosovej dutine sú to chĺpky, ktoré zachytávajú väčšie nečistoty, pohyb riasinkového epitelu posúva zachytené nečistoty smerom von. Základné obranné mechanizmy sú aj kýchanie, kašľanie, tvorba slín a prehĺtanie. Aj samotná sliznica DC svojou obrannou, sekrečnou a absorpčnou funkciou prispieva k ochrane DC. Sliznica je pokrytá vrstvou hlienu, ktorý zabraňuje prieniku baktérií. Dôležité je aj správne dýchanie nosom, keďže dýchanie ústami prispieva k vysušovaniu slizníc, čím sa uľahčí prienik baktérií. V prípade narušenia týchto obranných mechanizmov, pri poklese imunity, pri premnožení baktérií bežnej flóry dochádza k infekcii.

Tabuľka 1 Základné rozdelenie infekcií dýchacích ciest

Infekcie horných dýchacích ciest	Infekcie dolných dýchacích ciest
nádcha (rinitída) angína (tonzilitída) faryngitída laryngitída sinusitída tracheitída	bronchitída pneumónia (zápal pľúc)

Klinické príznaky: Respiračné infekcie môžu mať príznaky **celkové** (systémové) a **lokálne** (miestne). Medzi celkové príznaky patria zvýšená telesná teplota (TT), únava, slabosť, bolesti svalov a kĺbov, nechutenstvo. Lokálne príznaky závisia od postihnutej časti DC a budú podrobne rozpísané pri jednotlivých typoch infekcií DC.

Diagnostika: bude uvedená pri jednotlivých typoch infekcií DC.

Liečba: Samotná liečba infekcií DC pozostáva z niekoľkých krokov. Prvým je **kauzálna liečba** vyvolávateľa infekcie, ktorá bude uvedená podrobne pri jednotlivých podkapitolách. **Režimové opatrenia** zahŕňajú liečbu podľa závažnosti a patrí tam: dostatok tekutín, kľud na lôžku, obmedzenie fyzickej aktivity, časté vetranie a umývanie rúk. **Symptomatická liečba** zahŕňa podávanie dekongestív (α -mimetiká), ďalej soľné hypertonické roztoky, antipyretiká, antitusiká alebo mukolytiká. Na bolesť hrdla môžeme podávať topické anestetiká (napr. lidokain, benzokaín), lokálne antiseptiká (chlórhexín) či topické protizápalové lieky (napr. diklofenak). V liečbe sa významne uplatňujú aj imunomodulácia. Podávame stopové prvky (napr. zinok), vitamíny (najmä vitamín C a D), fytofarmaká (Echinacea). Imunitu môžeme ovplyvniť aj podaním biologicky aktívnych polysacharidov (β -glukany) a bakteriálnych lyzátoov.

2.1 Rinitída

Úvod: Rinitída, teda **bežná nádcha** (prechladnutie, angl. common cold) je **akútny zápal nosovej sliznice**. Nosová dutina, hltan a prínosové dutiny spolu morfológicky a funkčne vzájomne úzko súvisia, preto nádcha môže byť sprevádzaná aj so zápalom prínosových dutín (rinosinitída) alebo hltana (rinofaryngitída). Dospelý človek alebo dieťa môže ochoreť niekoľko krát do roka. Väčšinou ide o ľahké ochorenie, ktoré ustúpi aj bez liečby, event. liečbu zvládne pacient aj sám.

Etiológia: Najčastejšími pôvodcami nádcha sú vírusy, pričom sa jedná najmä o **rinovírusy**, ktoré spôsobujú nádchu asi v 50% prípadoch. V súčasnosti poznáme asi 100 rôznych sérotypov rinovírusov. Ďalšími vyvolávateľmi môžu byť koronavírusy, adenovírusy, reovírusy, enterovírusy, parainfluenza vírusy a mnohé ďalšie.

Epidemiológia: Rinitída je bežné ochorenie vyskytujúce sa celosvetovo a je charakteristická **sezonalitou**. Najväčší počet ochorení je počas zimných mesiacov roka. Spôsobuje lokálne epidémie najmä v detských kolektívach. V tropických krajinách je zase typický výskyt počas daždivých mesiacov. Nákaza sa prenáša **kvapôčkovou infekciou**, kašľaním a kýchaním. Vstupnou bránou je nosová, ale aj konjunktívna sliznica. Dôležitý pri prenose je aj úzky kontakt s nakazeným.

Patogenéza: Vírus sa predominantne množí na nosovej sliznici, kde zanecháva štrukturálne aj funkčné zmeny, ktoré môžu pretrvávajú až 4 týždne. Vtedy je nosová sliznica najzraniteľnejšia na vznik bakteriálnych superinfekcií. Po prekonaní vzniká len veľmi **krátkodobá imunita**. Základné príznaky sú spôsobené predovšetkým imunitnou odozvou na prítomnosť vírusu. Infikované bunky uvoľňujú histamín a bradykinín, preto majú chorí upchatý nos. Zároveň je uvoľňovaný interferón, ktorý spôsobuje ďalšie príznaky.

Inkubačná doba: 1-3 dni.

Klinický obraz: Nádcha je charakterizovaná 2 alebo viacerými príznakmi:

- nepriechodnosť nosa (kongescia)
- sekrécia z nosa (rinorea) a zatekanie hlienov do hltana (retronazálne zatekanie)
- tvárová bolesť, tlak nad dutinami
- zhoršenie (hyposmia) alebo strata čuchu (anosmia)

- endoskopicky prítomná sekrécia, edém nosových priechodov

Často sa pridružujú aj ďalšie prejavy ako je svrbenie alebo dráždivý pocit v nose, kýchanie, kašeľ, očné (prevažne spojivkové) a ušné (zaliehanie) príznaky.

Diagnostika: Je založená predovšetkým na klinických príznakoch. U ľahko prebiehajúcich ochorení nie sú potrebné žiadne laboratórne ani mikrobiologické vyšetrenia. V prípade komplikácií, pri podozrení na bakteriálnu superinfekciu, doplníme výter z nosa na kultiváciu. Výter z nosa alebo nosohltana na PCR dôkaz vyvoláväteľa nádchy sa robí skôr z vedeckých dôvodov.

Liečba: Kauzálna antivírusová liečba aktuálne nie je k dispozícii. Jedná sa o tzv. **self-limiting** (z angl. samo sa limitujúce) ochorenie. Liečba je zameraná na potlačenie symptómov ochorenia a hovoríme o tzv. **asistovanom samoliečení**, kedy sa pacient lieči sám event. sa radí s farmaceutom. Odporúčané sú lokálne vazoaktívne (α -mimetiká) alebo hypertonické (solné) **dekongestíva**. Sú to lieky, ktoré nie sú určené na dlhodobé použitie a aplikujú sa iba v čase zvýšenej tvorby a nahromadenia sekrétu v nosovej a prínosovej dutine. Hypertonické roztoky preferujeme u osôb, ktoré vazoaktívne dekongestíva netolerujú alebo sú u nich kontraindikované (osoby s glaukómom, alebo vysokým tlakom). Do liečby ďalej môžeme krátkodobo pridať aj antihistaminiká, analgetiká, antipyretiká, pomôcky na nosovú hygienu a imunomodulancia (zinok, vitamíny C a D).

Prevenia: V rámci prevencie je dôležitá dôsledná hygiena rúk, vyhýbať sa pobytu v preplnených, zle vetraných miestnostiach.

2.2 Tonzilitída a faryngitída

Úvod: Akútne zápaly tonzil (tonzilitída) a hltanu (faryngitída) sú jednou z najčastejších infekcií detského veku. Môžu prebiehať oddelene, avšak oveľa častejšie infekcia postihuje obe časti a preto hovoríme o **tonzilofaryngitíde**. V slovenčine sa často používa na označenie tonzilitídy slovo angína. **Angína** je sprevádzaná triádou príznakov: bolesť a zápal hrdla so zvýšenou telesnou teplotou. Správna diferenciálna diagnostika a nasadenie liečby je jednou zo základných výziev v primárnej ambulantnej starostlivosti.

Etiológia: Väčšina všetkých prípadov tonzilofaryngitíd je vyvolaných **vírusmi**. U dospelých v približne 80% prípadov je tonzilitída vyvolaná vírusmi. U detí je to približne v 60% prípadoch. Medzi najčastejšie patria rinovírusy, následne influenza a parainfluenza vírusy, coronavírusy, adenovírusy, respiračný synciciálny vírus (RSV). Ďalšou skupinou sú herpesvírusy a to predovšetkým herpes simplex vírus 1 a 2 (HSV 1 a 2), Epstein-Barrovej vírus (EBV), cytomegalovírus (CMV). Primoinfekcia vírusom HIV sa môže tiež manifestovať v podobne akútnej tonzilofaryngitídy. Z bakteriálnych agens je najčastejším a zároveň aj najdôležitejším vyvoláväteľom ***Streptococcus pyogenes***, skupiny A. Vyvoláva 10-15% tonzilofaryngitíd u dospelých a približne 15-30% ochorení u detí. Menej často sú to *β -hemolytické streptokoky* sk. B, C a G. Z ďalších baktérií sú to *Fusobacterium necrophorum*, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Haemophilus influenzae*, *Corynebacterium diphtheriae* (pôvodca záškrtu), *Neisseria gonorrhoeae* (pôvodca kvapavky), *Chlamydia* a *Mycoplasma pneumoniae*. U imunokompromitovaných pacientov (HIV pozitívni, diabetici, onkologickí pacienti) je spektrum vyvoláväteľov širšie o kvasinky.

Epidemiológia: Ide o pomerne časté infekčné ochorenia, ktoré sa vyskytujú celosvetovo. Typická je sezonalita s vyšším výskytom v zimnom období, ale môžu sa objavovať aj v teplejších mesiacoch roka. Ku prenosu ochorenia dochádza **priamym kontaktom** s nakazenou osobou a **kvapôčkovou infekciou** (kašľanie, kýchanie, bozkávanie, zdieľanie pohárov, fliaš...).

Patogenéza: Hltan sa nazýva aj križovatkou dýchacieho a gastrointestinálneho traktu. Súčasťou hltana sú aj mandle (tonzily) tvorené lymfatickým tkanivom, ktoré spolu vytvárajú tzv. **Waldereyov lymfatický**

okruh. Rozlišujeme mandle podnebné (tonsillae palatinae), mandle trubicové (tonsillae tubariae), mandľu nosovú (tonsila pfaryngea) a mandľu jazykovú (tonsila lingualis). Sú súčasťou imunitného systému človeka a prvým miestom, kde dochádza k záchytu patogénov, ktoré vstupujú do ľudského tela ústnou a nosovou dutinou. Najväčší význam pre imunitu majú podnebné mandle (nazývané aj krčné mandle). Patogenéza je závislá na vonkajších aj vnútorných faktoroch. Najčastejšie k ochoreniu dochádza v období striedania ročných období, kedy sa rýchlo menia teploty vonkajšieho prostredia, ale aj pri psychickom alebo fyzickom strese, pri poklese imunity. Dôležitým faktorom je aj tvorba **biofilmu**. Sú to štruktúrované, špecializované spoločenstvá priľnavých baktérií, ktoré využívajú biofilm na adhérenciu, komunikáciu a ochranu pred imunitnou odpoveďou hostiteľa a účinkom antibiotík. Pri oslabení obranných slizničných mechanizmov hostiteľa, baktérie tvoria biofilm, ktorý sa podieľa na akútnej infekcii, ale môže spôsobiť aj prechod akútnej infekcie do chronickej.

Diferenciálna diagnostika: Tonzilitídy rozdeľujeme do niekoľkých skupín a typov. Z mikrobiologického hľadiska ich delíme na bakteriálne, vírusové a mykotické. Viac sa využíva delenie patologické, kde patria tonzilozitidy katarálne, lakunárne, folikulárne, vezikulárne, pseudomembranózne a ulceromembranózne. Ďalšie delenie je anatomické (tabuľka č.2).

Tabuľka 2 Rozdelenie tonzilítid

Anatomické	Mikrobiologické	Patologické
palatinálne retronazálne lingválne	bakteriálne vírusové mykotické	katarálne lakunárne folikulárne vezikulárne pseudomembranózne ulceromembranózne

Katarálna angína vzniká predovšetkým pri vírusových ochoreniach alebo ako začiatok streptokokovej angíny. Prítomné je difúzne začervenanie mandlí a okolitého tkaniva hltanu, mandle sú zväčšené a nepovlečené. **Lakunárna angína** je najčastejším typom angíny, zápal je prítomný v lakunárnych kryptách mandlí, prítomné sú belavé alebo nažltlé povlaky hnisu nepresahujúce okraje mandlí. Často je spôsobená baktériami, a to hlavne *Streptococcus pyogenes*. Pri **folikulárnej angíne** sú zápalové zmeny vo vnútri tonzíl v lymfatických folikuloch. Nahnisané folikuly následne presvitajú pod epitelom ako drobné žltavé škvrny. **Vezikulárna angína (herpangína)** je tonzilítida so stomatitídou, kedy sú prítomné drobné pľuzgieriky so začervenaným okrajom. Po prasknutí sa pľuzgieriky pokrývajú fibrínovým povlakom (podobné aftám). Vyvolávateľmi herpangíny sú coxsackie vírusy a HSV 1 a 2. **Pseudomembranózna angína** je dnes veľmi vzácna, je to jeden z prejavov záškrtu (diftérie). Na mandliach sa tvoria sivasté pseudomembrány, ktoré môžu presahovať okraj mandlí a šíriť sa na okolité tkanivo. Dnes skôr pozorujeme pseudomembranóznou angínu pri infekčnej mononukleóze, kde sa tvoria belavé povlaky na mandliach. Iný názov je angina monocytotica. **Ulceromembranózna angína (Plaut-Vincentova)** je jednostranný zápal mandle s odlúčiteľnými sivožltými povlakmi. Vyvolávateľmi sú *Bacillus fusiformis*, alebo vzácne *Borrelia vincenti*, pričom je to v súčasnosti vzácne ochorenie, v minulosti bola spojená so zlou hygienou dutiny ústnej. **Angína hltanovej mandle** (retronazálna) sa vyskytuje najmä u detí predškolského a školského veku a je spojená s opuchom Eustachovej trubice. Druhotné angíny sa vyskytujú pri hematologických ochoreniach, a to pri agranulocytóze a akútnej leukémii. Býva prítomná nekrotická asymetrická tonzilítida s ulceróznou stomatitídou.

Klinický obraz: Tonzilofaryngitídy, bez ohľadu na vyvolávateľa, sa prejavujú pomerne podobne. Len na základe klinického obrazu nie je vždy možné stanoviť správnu diagnózu. Hlavným príznakom bude **bolesť hrdla**. Ďalšie príznaky môžu byť **obštrukcia orofaryngu, dysfágia, dysfónia**. Z celkových príznakov sa objavujú **subfebrility až febrility, únava, slabosť, bolesti svalov a kĺbov**. **Bakteriálne tonzilítidy** sú typické náhlým začiatkom s vysokou horúčkou cez 39°C, u detí môžu začať aj zvracaním

a bolesťami brucha. Mandle budú zväčšené, začervenané, neskôr sa môžu objaviť povlaky alebo hnisavé čápy či lokálne nekrózy. Bolesť hrdla sú symetrické a stupňujú sa pri prehĺtaní. Krčné uzliny sú palpačne bolestivé a zväčšené. Zároveň býva prítomný aj foetor ex ore a výraznejšia salivácia. **Vírusové tonzilitídy** sú charakteristické skôr miernejšími príznakmi, u dospelých ich sprevádzajú subfebrility, u detí aj febrility medzi 38-39°C. Tonzily a farynx budú začervenané, presiaknuté a zdurené. Častým príznakom je aj kašeľ, zachrípnutie a sprievodná nádcha a konjunktivitída, ktorá sa pri bakteriálnych tonzilofaryngitídach skôr nevyskytuje.

Komplikácie: Môžeme ich rozdeliť na celkové a lokálne, pričom najviac komplikácií je pri bakteriálnych tonzilofaryngitídach. Vírusové tonzilofaryngitídy sa môžu komplikovať v podobe bakteriálnej superinfekcie. Z bakteriálnych tonzilofaryngitíd sa najčastejšie komplikujú streptokokové.

Miestnou komplikáciou je tvorba **abscesu** alebo **peritonzilárnej flegmóny**, kedy sa zápal z tonzíl rozšíri do okolitého tkaniva. V príznakoch bude jednostranná bolesť, hlava je naklonená na postihnutú stranu (torticollis), prítomná je huhňavá reč, foetor ex ore a slinenie. Pri vyšetrení vidíme vyklenutý podnebný oblúk. Najčastejšie vzniká **supratonzilárny absces**, môže byť lokalizovaný aj **intratonzilárne** alebo **retrotonzilárne**. Závažnou lokálnou komplikáciou je **flegmóna krku** a **retrofaryngeálny absces**. Ide o infekciu mäkkých tkanív, chorý bude mať vysoké horúčky, torticollis a zároveň budú prítomné celkové príznaky sepsy. Klinicky je viditeľný opuch krku, ktorý sa šíri smerom nadol do mediastína. Flegmóna a absces musia byť okamžite chirurgicky ošetrené a musia byť nasadená antibiotiká s dobrým prienikom do mäkkých tkanív. Ďalšou miestnou komplikáciou je **angina Ludovici**, čo je flegmóna spodiny ústnej dutiny. U pacienta pozorujeme vysoké horúčky, odynofágiu a známky sepsy. Opäť je spojená s vysokým rizikom rozšírenia do mediastína.

Z celkových komplikácií je to **tonzilogénna sepsa**, ktorá je však v dnešnej dobe antibiotík veľmi vzácna. Klinicky budú prítomné známky sepsy. Ďalšou celkovou komplikáciou je **reumatická horúčka**, ktorá sa objavuje 4-6 týždňov po streptokokovej angíne a prejavuje sa ako polyartritída, karditída (endokarditída, perikarditída) a/alebo erythema nodosum. Ďalšou celkovou neskorou komplikáciou je **poststreptokoková glomerulonefritída**.

Diagnostika: Pri stanovení diagnózy postupujeme od **anamnézy**, cez **klinické** a **laboratórne vyšetrenie** až po **mikrobiologické vyšetrenia**. V laboratórnom náleze je pre nás dôležitý krvný obraz, kde pri bakteriálnych infekciách očakávame leukocytózu s neutrofiliiou, pri vírusových je prítomná normálna hladina leukocytov a lymfocytóza. Nápomocným môže byť aj stanovenie zápalových markerov ako sedimentácia krvi, CRP alebo PCT. Vyšetrenie protilátok ASLO (proti streptolysínu O) nám poskytuje informáciu o streptokokovej infekcii, ale jeho využitie je skôr pri rekurentných streptokokových infekciách, keďže stúpa 3-6 týždňov po prekonanej infekcii. **Zlatým štandardom** v diagnostike bakteriálnych tonzilofaryngitíd je **výter z hrdla a tonzíl** na kultiváciu. Vírusový pôvod potvrdíme vyšetrením špecifických protilátok v krvi, výnimočne sa dokazuje vírus hlbokým výterom z nosohltana PCR testom alebo pokusom o izoláciu na špeciálnych kultivačných pôdach.

Liečba: Kauzálna liečba závisí od vyvolávateľa, ale všeobecne platí, že bakteriálne tonzilofaryngitídy liečime antibiotikami a vírusové väčšinou symptomatickou liečbou. Antivirotiká sú indikované len vo veľmi špecifických prípadoch a budú uvedené pri konkrétnych diagnózach. V symptomatickej liečbe podávame analgetiká, antipyretiká, lokálne antiseptiká v podobe cmúľacích tabletiiek alebo sprejov. Vhodné je aj vyplachovanie dutiny ústnej orálnymi antiseptikami. Lokálne na bolestivé uzliny môžeme aplikovať obklady. V rámci režimových opatrení je vhodný kľud na lôžku, kašovitá strava, dostatok tekutín.

2.3 Streptokoková tonzilofaryngitída

Úvod: Ide o bakteriálnu tonzilofaryngitídu vyvolanú **Streptococcus pyogenes, skupiny A** (v anglosaskej literatúre sa používa skratka **GAS** – group A Streptococcus). Je to jeden z najvýznamnejších ľudských

patogénov. Streptokoková tonzilofaryngitída je najčastejšou bakteriálnou infekciou v detskom veku, pričom najčastejšie postihuje deti vo veku 5-15 rokov.

Etiológia: *S.pyogenes* je β -hemolytický Gram pozitívny nepohyblivý streptokok. Ľudia sú prirodzeným rezervárom patogéna. Hlavným faktorom virulencie je M-proteín, ktorého hlavná funkcia je adhézia na povrch sliznice alebo kože a zabraňuje fagocytóze. Podľa antigénnej stavby M-proteínu rozlišuje 100 rôznych sérotypov. Zároveň *S.pyogenes* produkuje veľké množstvo toxínov a enzýmov, ktoré zohrávajú úlohu pri poškodzovaní buniek hostiteľa a umožňujú baktériám invadovať do hlbších tkanív (streptokináza, streptolyzín, hyaluronidáza, pyrogénne exotoxíny).

Epidemiológia: Vyskytuje sa celosvetovo, zdrojom infekcie je chorý človek alebo asymptomatickí nosiči. Infekčná dávka je nízka, šíri sa kvapôčkovou infekciou, slinami, nosovými sekrétmi, ale aj priamym kontaktom. Odhaduje sa, že ročne spôsobí ochorenie u 600 miliónov ľudí, najmä detí. K šíreniu infekcie prispieva pobyt v preplnených priestoroch (školy, kasárne).

Patogenéza: *S.pyogenes* sa správa ako extracelulárny fakultatívny patogén. Má vysokú schopnosť invazivity. V mieste pomnoženia spôsobuje zápalovú reakciu.

Inkubačná doba: 2-4 dni.

Klinický obraz: Ochorenie začína náhle, **horúčkou** (viac ako 38°C) so zimnicou a triaškou, bolesťami hlavy. U detí v úvode ochorenia môže byť aj nauzea a zvracanie. Chorý pociťuje silné bolesti hrdla, má problémy s prehĺtaním, ktoré je veľmi bolestivé. Klinicky pozorujeme výrazné začervenanie hrtanu, tonzily sú zväčšené, zapálené, na povrchu sú **známky hnisavej (lakunárnej) angíny** – hnisavé čápy (obrázok 3). Regionálne lymfatické uzliny sú zväčšené, bolestivé. Ochorenie môže byť komplikované tvorbou abscesov alebo flegmóny v krčnej oblasti, z neskorých následkov je to reumatická horúčka a poststreptokoková glomerulonefritída. Reumatická horúčka je akútne multisystémové ochorenie spojivových tkanív, ktorá vzniká u detí školského veku ako imunopatologická odpoveď na prekonanú tonzilofaryngitídu vyvolanú reumatogénnymi sérotypmi *S.pyogenes*. Postihuje srdce, kĺby, subkutánne tkanivo a krvné cievy. Poststreptokoková glomerulonefritída vzniká po infekcii nefritogénnymi sérotypmi *S.pyogenes*. Vzniká akútny zápal glomerulov, ktorý sprevádza edém, hypertenzia, hematúria a proteinúria.



Obrázok 3 Hnisavé čápy na tonzilách pri streptokokovej angíne

Diagnostika: **Zlatým štandardom** v diagnostike je **výter z tonzíl na kultiváciu**. Laboratórne bude prítomná výrazná leukocytóza s neutrofilou, elevované zápalové parametre (najmä CRP). Môžeme použiť aj **rýchly antigénový test z moču**, avšak tento test má nižšiu senzitivitu (86%). V rámci diferenciálnej diagnostiky je potrebné zhodnotiť tzv. **klinické kritéria** (Centorova škála). Sú uvedené v tabuľke č.3. Napomáhajú nám určiť pravdepodobnosť, že chorý má streptokokovú infekciu a či je potrebné začať empirickú antibiotickú liečbu.

Tabuľka 3 Klinické kritéria diferenciálnej diagnostiky streptokokovej angíny

Klinické kritérium	Body
telesná teplota viac ako 38°C	1
priebeh bez kašľa	1
opuchnuté citlivé lymfatické uzliny	1
hnisavá angína	1
vek menej ako 15 rokov	1
vek 15 – 45 rokov	0
vek viac ako 45 rokov	-1

Za každé príslušné klinické kritérium prirátame pacientovi adekvátny počet bodov. Podľa výsledku následne volíme odporúčaný postup (tabuľka č.4).

Tabuľka 4 Zhodnotenie počtu bodov a odporúčaný postup v diferenciálnej diagnostike streptokokovej angíny

Počet bodov	Riziko streptokokovej infekcie	Postup
0	1%-2,5%	bez potreby testovania a antibiotickej liečby
1	5%-10%	
2	11%-17%	kultivácia a nasadenie antibiotickej liečby podľa výsledku
3	28%-35%	
4-5	51-53%	kultivácia a empirická antibiotická liečba

Liečba: Základným liekom prvej voľby je **penicilín** v orálnej alebo parenterálnej forme v závislosti od závažnosti ochorenia. Alternatívnymi liekmi sú makrolidy, cefalosporíny alebo linkosamidy. Vzhľadom k riziku neskorých komplikácií (reumatická horúčka, glomerulonefritída) je potrebné infekciu liečiť 10-14 dní.

Prevenia: Jedinou preventívnou metódou je tonzilektómia. Tá sa samozrejme odporúča len vo veľmi špecifických prípadoch, ak človek ochorenie na streptokokovú tonzilofaryngitídu niekoľkokrát do roka.

2.4 Sinusitída

Úvod: Zápal prínosových dutín (sinusitída) veľmi často prebieha ako komplikácia akútnej rinitídy. Môže postihovať jednu alebo viacero dutín. Najčastejšie dochádza ku zápalu ethmoidálnych dutín a čeľustnej dutiny, menej často sú zapálené frontálna a etmoidálne dutiny. Pri infekcii všetkých dutín hovoríme o pansinusitíde.

Etiológia: Vo väčšine prípadov sú za infekcie prínosových dutín (PND) zodpovedné **vírusy** (rinovírusy, koronavírusy, adenovírusy, reovírusy, enterovírusy, parainfluenza vírusy a mnohé ďalšie...). Bakteriálne sinusitídy najčastejšie vznikajú ako komplikácie vírusových. Vytvárateľmi sú *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*. Až v 13% prípadov je sinusitída odontogénneho pôvodu.

Epidemiológia: Vyskytujú sa celosvetovo, najčastejšie v chladných mesiacoch roka. Zdrojom infekcie je chorý človek.

Patogenéza: Vývoj prínosových dutín sa začína už vo fetálnom období. U novorodenca sú prítomné etmoidálne dutiny a sú založené maxilárne dutiny. Postupne sa pneumatizuje frontálna kosť a vzniká frontálna dutina a následne sfenoidálna dutina. Vývoj PND je ukočený až v dospelosti. PND sú zvyčajne sterilné, alebo obsahujú len malé množstvo baktérií, ktoré sú odstraňované mukociliárnym transportom. K infekcii dochádza najčastejšie v dôsledku zlyhania transportu hlienu, pri zníženej

ventilácii dutín (edém, anatomické abnormality), pri stagnácii hlienu a spomaleniu pohybu riasiniek respiračného epitelu a pri znížení oxygenácie dutiny.

Inkubačná doba: niekoľko dní

Klinický obraz:

- a) **akútna sinusitída:** typicky môžeme pozorovať dvojfázový priebeh. V úvode je akútna nádcha, kde po niekoľkých dňoch dochádza k zhoršeniu stavu. Sinusitída sa prejaví subfebrilitami až febrilitami, bolesťami hlavy, ktoré sa zhoršujú v predklone, bolesťami zubov hornej čeľuste, hnisavým výtokom z nosa, huhňavosťou, kašľom, celkovou únavou. Akútna sinusitída môže byť komplikovaná vznikom lokálneho empyému (dutina vyplnená hnisom), mukokélou (dutina vyplnená hlienom), ostitídou, osteomyelitídou, orbitocelulitídou, meningoencefalitídou, mozgovým abscesom.
- b) **chronická sinusitída:** ak pretrvávajú príznaky zápalu PND dlhšie ako 3 mesiace hovoríme o chronickej sinusitíde. Vznikajú u imunokompromitovaných jedincov, pri obštrukcii vývodu PND (napr. polypmi).
- c) **mykotická sinusitída:** je spôsobená vláknitými hubami u pacientov s chronickým zápalom, u imunokompromitovaných jedincov (napr. po transplantácii konstnej drene a u neutropenických pacientov). Patrí sem predovšetkým mukormykóza a aspergilóza. ďalší pôvodcovia sú *Absidia* alebo *Rizopus*. Podľa závažnosti sa rozdeľujú na invazívne a neinvazívne. Invazívne mykotické sinusitídy sú život ohrozujúce infekcie, ktoré vyžadujú agresívnu chirurgickú liečbu a systémové podávanie antimykotík. Dochádza pri nich ku deštrukcii tkaniva a k rýchlemu šíreniu vaskulárnou cestou. Mortalita je veľmi vysoká.

Komplikácie: absces v PND, meningitída, orbitálna celulitída alebo osteomyelitída.

Diagnostika: Ak supponujeme vírusovú sinusitídu vo väčšine prípadov je postačujúca diagnostika na základe klinického obrazu. Pri podozrení na bakteriálnu alebo mykotickú sinusitídu je vhodné realizovať ORL vyšetrenie a pacienta odoslať na RTG lebky so zameraním na PND, event CT sken. Laboratórne sú prítomné známky infekcie (zmeny v krvnom obraze, vzostup CRP). V indikovaných prípadoch je možné realizovať aj punkciu obsahu dutín so zasláním na kultiváciu. Pri podozrení na mykotickú sinusitídu je potrebná aj histológia z bioptovaného tkaniva dutín.

Liečba: V prípade vírusovej infekcie je indikovaná symptomatická liečba, dekonjestíva, antihistaminiká, nahrievanie dutín, event. konvičkovanie. V prípade bakteriálnej infekcie je potrebné začať antibiotickú liečbu, napr. potencovanými penicilínmi alebo cefalosporínmi. V liečbe mykotických inazívnych sinusitíd sa podľa vyvolávateľa používa amfotericín B, itrakonazol alebo rifampicín.

Prevenia: Spočíva predovšetkým v minimalizácii rizika upchatia PND. Dôležitá je správna liečba rinitíd, sanacia chrupu a dostatočná nosová hygiena – naučiť predovšetkým deti správne „vyfúkanie“ nosa.

2.5 Šarlach

Úvod: **Šarlach (scarlatina)** je streptokokové febrilné ochorenie, ktoré sa okrem iných príznakov, prejavuje najmä v podobe akútnej tonzilitídy a exantému.

Etiológia: Vyvolávateľom je *Streptococcus pyogenes*, skupina A. Streptokoky vyvolávajúce šarlach produkujú **pyrogénny exotoxín** (antigénne typy Spe A, B, C a F). Tieto toxíny sa správajú ako superantigény a sú zodpovedné za typické príznaky (exantém, maliovitý jazyk a olupovanie kože).

Epidemiológia: Zdrojom nákazy je chorý človek, ochorenie sa šíri priamym kontaktom, kvapôčkovou infekciou, výnimočne aj ako ranová infekcia. Typickým pacientom je dieťa vo veku 3-10 rokov. Ochorenie je rozšírené celosvetovo, s dominantným výskytom v chladných mesiacoch roka v detských kolektívoch.

Patogenéza: Po primárnom pomnožení baktérie v tonzilách a hltane dochádza ku produkcii toxínu, ktorý sa správa ako tzv. superantigén. Je schopný aktivovať veľké množstvo T-lymfocytov a makrofágov, pretože nepotrebuje predchádzajúce spracovanie antigén-prezentujúcou bunkou. Dochádza ku nadmernej aktivácii imunitného systému a nadprodukcii prozápalových cytokínov. Toxín je zároveň dermatotrópny. Výsledkom je vazodilatácia, čo vedie k charakteristickej „šarlátovej“ farbe exantému. Počas akútnej infekcie sa vytvoria protilátky proti danému toxínu a pri reinfekcii bude ochorenie prebiehať len pod obrazom tonzilitídy, kedy účinok toxínu bude blokovaný protilátkami.

Inkubačná doba: 1-5 dní.

Klinický obraz: Základným príznakom bude **tonzilitída**, ktorá sa prejaví bolesťami hrdla s problémami pri prehĺtaní. Na opuchnutých, červených zapálených tonzilách budú prítomné hnisavé čapy. Jazyk je belavo povlečený a je pokrytý drobnými červenými pupencami. Nález na jazyku sa podoba vzhľadovo maline, preto tento príznak dostal názov **biely malinovitý jazyk**. Následne sa povlak odlúpi a vzniká **červený malinovitý jazyk** (obrázok č.4). Zároveň na sliznici dutiny ústnej môžu byť drobné petechie (Forschheimeirove škvrny) a enantém. Na krku budú zväčšené bolestivé lymfatické uzliny. Na tvári chorého dieťaťa pozorujeme difúzny **erytém s cirkumorálnym výbledom** (Fillatov príznak).

Na koži sa objavuje exantém červenej farby približne 1-2 dni od začiatku ochorenia. Začína na krku a hrudníku a postupne sa šíri na celé telo, ale nie je prítomný na tvári. Najvýraznejší bude v podbrušku, slabínach, na vnútornej strane stehien, v podpazuší a v lakťových jamkách. Jedná sa o malý **makulo-papulózny výsev do veľkosti 1mm**, ktorý je **pohmat drsný** (príznak husacej kože, cutis anserina). V kožných záhyboch sa môžu objaviť aj pásovité začervenania alebo petechie (Pastiauove linky). V oblasti nechtových lôžok a na ušných lalokoch môžu byť prítomné drobné belavé papulky (**Šrámkov príznak**). Exantém postupne vymizne v priebehu niekoľkých dní. Niekoľko týždňov po infekcii dochádza ku **olupovaniu kože**, najmä na dlaniach, ploskách nôh a aj na tvári.



Obrázok 4 Malinovitý jazyk u dieťaťa so šarlachom

Ochorenie môže byť skomplikované, ak bola antibiotická liečba zahájená neskoro. Medzi bežné komplikácie patrí otitis media, sinusitída alebo paratonzilárny absces. Medzi závažné komplikácie patrí myokarditída, nefritída alebo artritída. Medzi neskoré komplikácie patrí reumatická horúčka a poststreptokoková glomerulonefritída.

Diagnostika: Základom diagnostiky ochorenia je **výter z hrdla a tonzíl**, kde potvrdíme prítomnosť *S.pyogenes*, sk.A. Nápomocné môže byť vyšetrenie krvného obrazu a zápalových parametrov, kde očakávame leukocytózu s neutrofilíou a vysoké CRP. Po ústupe klinických príznakov môžeme doplniť ASLO.

Liečba: Už pri podozrení na šarlach je potrebné začať antibiotickú liečbu, liekom voľby je **penicilín**, v prípade alergie volíme cefalosporíny I.generácie alebo makrolidy. Antibiotická liečba sa musí podávať minimálne 10 dní. V symptomatickej liečbe podávame antipyretiká, analgetiká, lokálne antiseptiká a dostatok tekutín.

Prevencia: Očkovanie nemáme k dispozícii. Základom prevencie je dodržiavanie základných hygienických návykov, časté umývanie rúk a izolácia chorého.

2.6 Záškrt - diftéria

Úvod: Záškrt je bakteriálne infekčné ochorenie, ktoré v minulosti spôsobovalo veľké epidémie. V klinickom obraze dominuje ťažká angína s tvorbou pseudomembrán. Vzhľadom na možné komplikácie je to potenciálne život ohrozujúce ochorenie.

Etiológia: Vyvolávateľom je nepohyblivá Gram pozitívna tyčinka *Corynebacterium diphtheriae* produkujúca **difterický toxín**, ktorý má aktivitu voči eukaryotickým bunkám. Toxín spôsobí zastavenie proteosyntézy a bunka hynie. Difterický toxín je zodpovedný za prejavy ochorenia, ako aj komplikácie.

Epidemiológia: V minulosti to bolo pomerne často sa vyskytujúce život ohrozujúce ochorenie, avšak vďaka očkovaniu je jeho výskyt aktuálne veľmi sporadický. Posledná veľká epidémia bola v 90-tych rokoch 20.storočia, po rozpade Sovietskeho zväzu, kedy sa v dôsledku nej jasnej politickej situácie a problémami s riadením štátu zanedbalo povinné očkovanie. V roku 2015 bolo hlásených len 4500 prípadov celosvetovo, pričom najviac prípadov je v sub-saharskej Afrike, Indii a Indonézii. V Československu sa začalo očkovať proti záškrtu v roku 1946, dovtedy ročne ochorelo okolo 30 000 detí, pričom úmrtnosť bola približne 10%. V súčasnosti sa na našom území takmer nevyskytuje, sporadicky sa objavujú prípady importovanej nákazy.

Ide o výlučne ľudské ochorenie, zdrojom infekcie je nakazený človek, ale aj asymptomatický nosič. Ochorenie sa šíri kvapôčkovou nákazou (kašľaním, kýchaním), vzácne aj kontaminovanými predmetmi, alebo ako ranová nákaza. Vyskytuje sa na celom svete, pričom prevalencia je závislá od preočkovanosť detskej populácie. Ak je zaočkovanosť vysoká, ochorenie sa v populácii takmer nevyskytuje. V Slovenskej republike sa najčastejšie jedná o importovanú diagnózu.

Patogenéza: *C.diphtheriae* nie je primárne invazívnou baktériou. Spôsobuje lokálne zápalové zmeny, hlavne na sliznici horných dýchacích ciest. Po pomnožení a spotrebovaní železa v napadnutom tkanive, začnú baktérie produkovať difterický toxín, ktorý sa šíri do okolitých tkanív. Z baktérií je uvoľňovaný v neaktívnej forme, aktivuje sa až po prieniku do buniek, kde zastavuje proteosyntézu. Následne sa tvoria pablány, ktoré sú zložené z odumretých buniek, fibrínu a leukocytov. Ak sa tvorí veľké množstvo toxínu, preniká do krvi (toxémia) a dochádza ku vzniku komplikácií, ktoré môžu byť život ohrozujúce.

Inkubačná doba: 2-5 dní.

Klinický obraz: Rozlišujeme **5 foriem diftérie:** faryngeálna, laryngeálna, kožná, nosová a malígna. **Faryngeálna forma** je najčastejšia. Začína sa teplotami do 39°C, slabosťou a bolesťami v krku. Tonzily budú červené, edematózne, zapálené. Po 3 dňoch sa začínajú na tonzilách tvoriť pablány, ktoré sú zo začiatku biele, neskôr sivasté, pevne priliehajú ku sliznici (obrázok 5). Na krku vyhmatáme výrazne zdurené lymfatické uzliny, ktoré môžu tvoriť až obraz „cézarského krku“ (lat. collum caesarei). Pablány sa môžu šíriť smerom nadol do dolných dýchacích ciest a spolu s edémom sliznice môžu spôsobiť udusenie. Šírenie pablán môže byť aj smerom nahor do stredného ucha cez Eustachovu trubicu, alebo do nosovej dutiny. **Laryngeálna forma** sa prejavuje podobnými príznakmi, ako faryngeálna, zároveň bude prítomný aj stridor a štekavý kašeľ. **Nosová forma** je charakteristická prítomnosťou pablán na

nosovej sliznici, pričom z nosa vyteká mukopurulentný výtok. Je to vysoko infekčná forma. Pri **kožnej forme** na koži v mieste rany, kde prenikla baktéria, vznikajú ulcerácie, ktoré sú pokryté pablánami. **Malígna forma** vzniká ak dochádza ku toxémii. Rozvíja sa závažná komplikácia - myokarditída, ktorá môže mať rôzne prejavy v podobe arytmií, alebo príznakov srdcového zlyhávania. V minulosti bola myokarditída častou príčinou smrti pri malígnej diftérii. Ďalšími komplikáciami môžu byť paréza mäkkého podnebia, polyneuritídy, nekrotické poškodenie obličiek, pečene alebo obrna okohybných svalov.



Obrázok 5 Nález pablán pri záškrtke

Diagnostika: Diagnostika je založená na kombinácii laboratórnych, klinických a mikrobiologických kritérií. U pacienta realizujeme výter z hrdla na kultiváciu, zároveň môžeme realizovať aj pokus o izoláciu toxínu.

Liečba: Musí byť promptná a komplexná. Už pri podozrení na diftériu sa podáva difterický antitoxín (imunoglobulín), ktorý vyblokuje vyprodukovaný toxín. Podáva sa intramuskulárne alebo intravenózne vždy pod dohľadom lekára, vzhľadom na možnosť závažných alergických reakcií. Vo včasných štádiách je vhodné podať aj antibiotiká, aby sa zastavilo množenie baktérií, napríklad betalaktámové antibiotiká, ciprofloxacín alebo metronidazol. Dôležitá je podpora vitálnych funkcií, v najťažších prípadoch pri šírení do dolných dýchacích ciest je nutné pristúpiť ku intubácii a mechanickej ventilácii a podávame kortikosteroidy. Osobám v blízkom kontakte s chorým je potrebné realizovať výtery z hrdla na kultiváciu a profylakticky podať antibiotiká.

Prevenia: Základom prevencie je očkovanie. Podávame difterický anatoxín. V Slovenskej republike je súčasťou povinného očkovania. V rámci základného očkovania sa prvá dávka podáva už 3 mesačným deťom, druhá v 5. mesiaci a tretia dávka v 11. mesiaci života. Následne sa preočujú 6. ročné deti, v dospelosti sa odporúča preočkovanie v 30. roku života. Difterická vakcína sa väčšinou podáva ako súčasť kombinovaných vakcín, najčastejšie s tetanickým anatoxínom a pertusovým toxoidom.

2.7 Infekčná mononukleóza

Úvod: Infekčná mononukleóza je vírusové infekčné ochorenie, ktoré sa nazývalo v minulosti aj „žľazová horúčka“. V súčasnosti je viac zaužívaný názov „**choroba z bozkávania**“ (z angl. kissing disease). Ochorenie bolo prvýkrát popísané už v 19. storočí. Následne bol objavený aj vyvolávateľ, ktorý patrí do skupiny herpetických vírusov a dostal názov Epstein-Barrovej vírus (EBV). V 50-tych rokoch 20. storočia opísal Burkitt ako nové ochorenie zhubný lymfóm, tzv. Burkittov lymfóm, ktorý sa vyskytuje u detí v rovníkovej Afrike a je spôsobené práve vírusom, ktorý vyvoláva infekčnú mononukleózu. EBV má zároveň úzky vzťah aj k nasofaryngeálnemu karcinómu.

Etiológia: EBV je dsDNA vírus, nazývaný aj ľudský herpetický vírus 4 (HHV 4 – Human Herpetic Virus 4), pričom patrí do skupiny γ -herpesviridae. Vyvoláva infekčnú mononukleózu asi v 80-90% prípadov. Ďalšie vírusy, ktoré sa môžu klinicky manifestovať pod obrazom infekčnej mononukleózy sú cytomegalovírus (CMV), HIV a niektoré adenovírusy.

Epidemiológia: Ochorenie je rozšírené po celom svete, pričom u bielej rasy sa vyskytuje asi 30krát častejšie. V rozvinutých krajinách s dobrým hygienickým štandardom veľká časť ochorení prebehne v detstve, u tínedžerov alebo u mladých dospelých, pričom séroprevencia v dospelosti je až 90-95%. Vírus sa nachádza v slinách infikovaného, na prenos je potrebný úzky kontakt s nakazeným, aj preto

dostalo ochorenie názov choroba z bozkávania. Vstupnou bránou je teda sliznica horných dýchacích ciest. Najčastejšie sa vyskytuje v jarnom alebo jesennom období.

Patogenéza: EBV sa po vstupe do organizmu množí v epiteliálnych bunkách orofaryngu. Epiteliálne bunky podliehajú lýze (**lytická fáza ochorenia**). Po prvej fáze replikácie vstupuje do krvného obehu, pričom napáda svoje cieľové bunky, tj. B-lymfocyty. Infikované B-lymfocyty nachádzame v lymforetikulárnom systéme, v pečeni ako aj v slezine. V periférnej krvi a lymfatických tkanivách sa v akútnom štádiu ochorenia môže nachádzať viac ako 50% infikovaných B-lymfocytov. Na prítomnosť infekcie reaguje imunitný systém. V krvi sa objavujú tzv. **atypické lymfomonocyty**, čo sú vlastne aktivované NK bunky a T-lymfocyty, ktoré útočia na infikované B-lymfocyty. Následne dochádza ku redukcii počtu infikovaných B-lymfocytov. Veľmi malá časť infikovaných B-lymfocytov však imunitnej reakcii uniká a EBV v nich latentne perzistuje do konca života. V **štádiu latentnej perzistencie** nie sú exprimované žiadne vírusové proteíny, preto tieto infikované bunky unikajú pozornosti imunitného systému. K reaktivácii latentnej infekcie dochádza pomerne často, EBV môžeme detekovať v slinách a takýto človek je zdrojom infekcie.

Inkubačná doba: 30-60 dní.

Klinický obraz: Infekčná mononukleóza (IM) začína sprudka alebo aj pozvoľne. Z prodromálnych príznakov sú prítomné horúčky, potenie, únava, nechutenstvo, retro-orbitálne bolesti hlavy. Následne sa priebeh zhoršuje, objavujú sa silné bolesti hrdla a výrazná bolestivá krčná lymfadenopathia. Uzliny môžu byť hmatné aj na iných častiach tela, ale typicky je opuchnutý celý Waldeyerov lymfatický okruh, čo sa prejaví huhňavou rečou (rinolália). Tonzily sú zväčšené, môžu sa vzájomne až dotýkať, sú zapálené s belavými povlakmi (**angina monocytotica**). Pacientovi sa veľmi ťažko a bolestivo prehĺta. Častým prejavom IM najmä na začiatku môže byť edém viečok (**Bassov príznak**) a drobné petechie na mäkkom podnebí (**Holzelovo znamenie**). Niekedy sa objavuje aj drobný makulopapulárny celotelový exantém. Typickým príznakom je zväčšenie pečene a sleziny (**hepatosplenomegália**) v dôsledku infiltrácie infikovaných B-lymfocytov do týchto orgánov. Ochorenie môže trvať aj 2-3 týždne. U časti pacientov, najmä malých detí môže IM prebehnúť úplne asymptomaticky, alebo ako ľahká viróza s miernymi bolesťami hrdla.

Komplikácie IM sú vzácne, ale môžu byť veľmi závažné. Ochorenie sa môže komplikovať bakteriálnou superinfekciou, kedy je potrebné nasadiť antibiotickú liečbu. Liekom prvej voľby pri liečbe tonzilitíd najmä v ambulanciách všeobecných lekárov a pediatrov sú často aminopenicilíny (amoxicilín,



Obrázok 6 Exantém ako následok liečby aminopenicilínmi pri infekčnej mononukleóze

ampicilín), po ktorých pri IM vzniká **celotelový makulárny exantém** (obrázok č.6). Nie je to alergia na aminopenicilíny, ale imunopatologická reakcia III.typu. Z tohto dôvodu je podanie aminopenicilínov pri IM kontraindikované. Ak je nutné zahájiť pre bakteriálnu superinfekciu antibiotickú liečbu volíme penicilín, cefalosporíny alebo makrolidy, aby sme sa vyhli tejto komplikácii. Pri úraze môže dôjsť ku **ruptúre zväčšenej sleziny**, ktorá počas IM dosahuje až 2-3 násobok pôvodnej hmotnosti a pacient je pri ruptúre ohrozený vykrvácaním do dutiny brušnej. Z hematologických komplikácií sa objavujú trombocytopenia, neutropénia a autoimúna hemolytická anémia. Veľmi vzácne sa vyskytujú aj myokarditídy, perikarditídy, prípadne neurologické komplikácie (serózna meningoencefalitída, cerebelitída, Guillan-barré syndróm).

Ku reaktivácii ochorenia dochádza v dospeljej populácii, pričom väčšinou prebehne asymptomaticky alebo ako manifestná IM. U HIV pozitívnych pacientov EBV vyvoláva vlasatú leukoplakiu. EBV má aj karcinogénny potenciál. Roky po primoinfekcii môžu vznikáť Burkittov lymfóm, nasofaryngeálny karcinóm, Hodgkinov lymfóm.

Diagnostika: V krvnom obraze bude prítomná **leukocytóza s výrazne vysokou hladinou lymfocytov**, monocytov a neutropéniou. V krvnom nátere pozorujeme atypické lymfomonocyty. V biochemickom rozbere je **zvýšená aktivita hepatálnych transamináz** (AST a ALT), mierne zvýšené CRP. Na potvrdenie pôvodcu ochorenia realizujeme **sérologické testy**, kde dokazujeme prítomnosť protilátok proti 3 antigénom: **antigén vírusovej kapsidy (VCA)**, **včasný antigén** (z angl. early antigen – EA) a **nukleárny antigén (EBNA)**. VCA a EA sú exprimované v akútnej fáze ochorenia a EBNA v štádiu latencie. Protilátky proti VCA (anti-VCA IgM a IgG) a proti EA (anti-EA IgM a IgG) sa objavujú na začiatku ochorenia. Protilátky proti EBNA (anti-EBNA) vznikajú až niekoľko týždňov od začiatku ochorenia.

Liečba: Kauzálna liečba IM neexistuje. Podávame len symptomatickú liečbu. Dôležitý je klud na lôžku, dostatok tekutín, pri hepatopatii odporúčame racionálnu vyváženú diétu (vyhýbame sa najmä prepáleným tukom) a nepodávame hepatotoxické lieky. Indikujeme podávanie vitamínov (vitamín C a D), antipyretiká a analgetiká. Efekt hepatoprotektív (sylimarín, kyselina ursodeoxycholová, esenciálne fosfolipidy) sa v prípade IM nepotvrdil, preto ich podávanie nie je nutné. Ťažšie priebehy si vyžadujú hospitalizáciu, najmä ak hrozí obštrukcia dýchacích ciest z dôvodu výrazného opuchu lymfatického tkaniva alebo pri závažných neutropéniách či trombocytopeniách. V takýchto prípadoch krátkodobo podávame kortikosteroidy. Po prekonaní IM je dôležité dodržiavať kludový režim ešte aspoň 7-8 týždňov a vyhýbať sa najmä kontaktným športom, pri ktorých je vysoké riziko úrazu a možnej ruptúry sleziny.

Prevenia: Očkovacia látka nie je k dispozícii.

2.8 Epiglotitída

Úvod: Zápal hrtanovej príklopky je život ohrozujúci stav. V dôsledku zápalu dochádza k obštrukcii dýchacích ciest a hrozí smrť udusením. Ako povedal známy slovenský lekár a záchranár Viliam Dobiáš: „V medicíne nie je nič horšie ako dusiace sa dieťa.“ Zavedením povinného očkovania došlo prakticky k eliminácii tohto nebezpečného ochorenia.

Etiológia: Vyvolávateľom je najčastejšie ***Haemophilus influenzae typ b***. Väčšinou toto ochorenie postihuje deti vo veku 1-6 rokov. Epiglotitídu však môžu spôsobiť aj stafylokoky, streptokoky, klebsiely a menej invazívne sérotypy hemofilov.

Epidemiológia: Incidencia ochorenia je 2-35/10 000 v závislosti od preočkovania populácie. S epiglotitídou sa môžeme stretnúť u neočkovaných detí, u detí s parciálnou vakcináciou, u detí s prítomnosťou rizikových faktorov zlyhania vakcinácie (prematurita, malignita...) alebo ak je vyvolávateľom iná baktéria. Vďaka očkovaniu sa výskyt ochorenia znížil o 95%.

Patogenéza: V dôsledku zápalu a následnému edému hrtanovej príklopky dochádza ku obštrukcii dýchacích ciest. Predispozíciu ku vzniku epiglotitídy je znížená schopnosť produkovať IgG 2 (ochrana pred opúzdrenými invazívnymi baktériami).

Inkubačná doba: niekoľko hodín až dní

Klinický obraz: Ochorenie začína ako bežná infekcia HDC – bolesťou v krku a bolestivým prehĺtaním. Pridružuje sa **horúčka** až hyperpyrexia. V priebehu niekoľkých hodín sa stav dieťaťa prudko zhoršuje, rozvíja sa **dušnosť** a **stridor**, dieťa je bledé, hypoxemické, **sedí v predklone** (tzv. príznak trojnožky). Z pootvorených úst mu **vytekajú sliny**, ktoré v dôsledku opuchu HDC nie je schopné prehĺtať. Môže sa objaviť mierny štekavý kašeľ, ktorý pripomína laryngitídu. Dieťa nie je schopné rozprávať, snaží sa stále

sedieť, bráni sa položeniu do ľahu. Ak sa dieťaťu neposkytne lekárska starostlivosť, prehĺbuje sa dýchavičnosť, objavuje sa cyanóza, dieťa stráca vedomie a zomiera na následky sufokácie.

Diagnostika a liečba:

V rámci diferenciálnej diagnostiky u dieťaťa s akútnym respiračným ochorením a stridorom je potrebné vedieť základné rozdiely medzi epiglotitídou, laryngitídou a tracheitídou (tabuľka č.5).

Tabuľka 5 Diferenciálna diagnostika akútneho respiračnej infekcie so stridorom

	Laryngitída	Epiglotitída	Tracheitída
vek	2mesiace - 4 roky	2 – 5 rokov	2 – 4 roky
prodrómy	žiadne	žiadne	infekcia HDC
nástup	postupný	perakútny	variabilný
dysfágia	+ -	+++	+ -
horúčka	subfebrility	hyperpyrexia	febrility
stridor	+++	++	+++
slinenie	-	+++	+ -
poloha	ležiaca	v sede	variabilná
patogén	RSV	HIB	baktérie

V prípade podozrenia na epiglotitídu je potrebné dodržať niekoľko krokov:

- neagitovať dieťa zbytočným vyšetrovaním (odbery, vyšetrenie dutiny ústnej ústnou lopatkou). Vyšetrenie ústnou lopatkou môže vyvolať reflexný laryngospasmus a dieťa sa zadusí.
- dieťa ponecháme v sede event. v náručí rodiča. Nikdy nekladíme dieťa do ľahu – vysoké riziko sufokácie!!!
- zahájime oxygenoterapiu nosovými okuliarmi alebo Venturiho maskou a monitorujeme saturáciu O₂ v krvi
- urgentne realizujeme ORL vyšetrenie – lekár ale musí rátať s možnosťou sufokácie a byť pripravený okamžite intubovať.

V prípade potvrdenej epiglotitídy dodržiavame nasledujúci postup:

- transportujeme dieťa v sede na JIS event. ARO v doprovide lekára, ako aj rodiča, ktorého prítomnosť dieťa ukludňuje
- zabezpečíme i.v. linku, u agitovaného dieťaťa až po inhalačnej anestéze, dieťa je stále v sede!
- podávame tekutiny (fyziologický roztok)
- ak je okysličenie krvi nedostatočné, lekár JIS/ARO uvedie dieťa do suficientnej anestézy (bez myorelaxácie) a dieťa zaintubuje. Ak intubácia nie je možná, je potrebné realizovať urgentne koniotómiu alebo tracheotómiu.
- odoberáme vzorku na kultiváciu
- zahájime antibiotickú liečbu – potencované penicilíny alebo cefalosporíny 3. generácie
- dieťa dosledne monitorujeme, 2x denne realizujeme vizuálnu kontrolu epiglotis a podľa lokálneho nálezu načasujeme extubáciu (najčastejšie po 24-36 hodinách).

Prevencia: Vzhľadom na závažnosť tohto ochorenia je očkovanie proti Haemophilus influenzae typ b súčasťou povinného očkovania od roku 2000. S očkovaním začíname u 3 mesačných donosených detí.

2.9 Laryngitída

Úvod: Akútna subglotická laryngitída (krup, angl. croup) je vírusové ochorenie horných dýchacích ciest. Je to časté ochorenie detského veku. Prejavuje sa opuchom úzkeho subglotického priestoru a vyvoláva problémy s dýchaním u chorých detí.

Etiológia: Vyvolávateľmi ochorenia je široké spektrum vírusov: parainfluenza vírus 1 a 3, chrípka, RS vírus, rinovírusy, adenovírusy a koronavírusy.

Epidemiológia: Ochorenia sa vyskytuje celosvetovo. Je to typické sezónne ochorenie s maximom výskytu v zimných mesiacoch. Najčastejšie postihuje deti vo veku 6 mesiacov až 5 rokov, pričom u niektorých detí sa môže opakovať aj niekoľkokrát za sezónu.

Patogenéza: Vírusová infekcia vyvoláva zápal v oblasti laryngu, pričom je sprevádzaná edémom. Najvyšším miestom dýchacích ciest u detí je subglotický priestor, výrazný edém môže znížiť priechodnosť až o 70%. Výsledkom je teda prekážka v prúde dýchacích plynov, čo sa prejaví typickými príznakmi.

Inkubačná doba: 1-3 dni.

Klinický obraz: Ochorenie začína prejavmi infekcie horných dýchacích ciest: nádcha s mierne zvýšenými teplotami. Postupne sa stav dieťaťa zhoršuje, veľmi často vo večerných hodinách. Dieťa je febrilné, objavuje sa **dysfónia** a **drsný neproduktívny kašeľ**, ktorý sa nazýva „**štekavý**“. Prítomný je aj **inspiračný stridor** a mierna až závažná dušnosť. Dieťa je nekludné, plačlivé, ale stále schopné rozprávať aj prehĺtať sliny a tekutiny. Pri závažnom priebehu môžu byť prítomné známky dychovej námahy a cyanóza, zmena správania dieťaťa (agitovanosť, výrazná spavosť). V takom prípade musí byť dieťa prijaté do nemocnice. Na hodnotenie závažnosti sa používajú skórovacie systémy, napr. skórovanie podľa Downesa (DS) uvedené v tabuľke č.6. U dieťaťa, ktoré má $DS > 2$, sa má zvážiť hospitalizácia, v prípade $DS > 4$ sa dieťa prijíma na JIS a pri $DS > 7$ sa zvažuje možnosť intubácie a mechanickej ventilácie.

Tabuľka 6 Skóre podľa Downesa pri akútnej subglotickej laryngitíde

Príznak	2 body	1 bod	0 bodov
auskultácia pľúc	ticho	oslabené, vrzoty	normálne
stridor	inspiračný i expiračný	inspiračný	nie je
kašeľ	štekavý, suchý	drsný, neproduktívny	nie je
známky dychového úsilia	zaťahuje jugulum, medzirebrové priestory, dýcha ústami	zaťahuje jugulum	nie sú
cyanóza	i pri oxygenoterapii 5L/min	pri dýchaní vzduchu	nie je

Diagnostika: Diagnóza je stanovená na základe anamnézy a typických klinických príznakov. V rutinej praxi sa nerealizujú mikrobiologické vyšetrenia. V prípade hospitalizácie dieťaťa je potrebné doplniť vyšetrenie krvného obrazu, zápalových parametrov a krvných plynov v kapilárnej krvi (ABR). Realizujeme kultiváciu z výteru z hrdla za účelom vylúčenia bakteriálnej superinfekcie a pokus o izoláciu vírusov z nosohltanového výteru.

Liečba: Liečba ľahkých prípadov prebieha v domácich podmienkach. Dieťa má mať klud na lôžku, dostatočný prísun tekutín. Keďže je to vírusové ochorenie, antibiotiká nie sú indikované. Podávame len symptomatickú a vitamínóznú liečbu. Dieťa necháme pravidelne inhalovať studený vzduch (zmierňuje opuch subglotického priestoru) po dobu 5 minút. Ako prvá pomoc pri rozvoji dušnosti v domácom prostredí je vhodné podanie kortikosteroidov rektálne (čípok). V nemocnici aplikujeme oxygenoterapiu (vhodný je vlhčený studený kyslík), podávame kortikosteroidy perorálne alebo muskulárne (dexametazón). Pri ťažkých priebehoch sa odporúča podanie nebulizovaného adrenalínu.

Prevenia: Je možné podanie podanie monoklonálnej protilátky proti RSV u vysokorizikových detí (predčasne narodené deti do 35.týždňa gravidity a deti narodené so srdcovými alebo pľúcnyimi ochoreniami). Protilátka sa nazýva palivizumab a má sa podať pred začiatkom sezóny RVS a následne v 1 mesačných intervaloch počas celej sezóny.

2.10 Čierny kašeľ

Úvod: Čierny kašeľ (lat. pertussis) je akútne respiračné bakteriálne ochorenie vyvolané baktériou *Bordetella pertussis*. Aj keď vďaka očkovaniam sme výskyt čierneho kašľa významne eliminovali, v súčasnosti jeho incidencia mierne stúpa. Táto situácia sa týka nielen Slovenskej republiky, ale aj ostatných krajín. Prvá epidémia podľa historických dokumentov bola popísaná už v roku 1578. Slovo pertussis, čo znamená prudký kašeľ, bolo prvýkrát použité v popise ochorenia v roku 1679. Pôvodca ochorenia bol objavený v roku 1906 Julesom Bordetom, ktorý izoloval baktériu zo spúta 6 mesačného dieťaťa s čiernym kašľom.

Etiológia: *B.pertussis* je Gram negatívny kokobacil, ktorý rastie pomaly. Pri kultivácii si vyžaduje obohatené pôdy. Je striktno aeróbna. Má schopnosť osídľovať epitelálne riasinky v dýchacích cestách a produkuje veľké množstvo biologicky aktívnych látok.

Epidemiológia: Čierny kašeľ sa vyskytuje celosvetovo, pričom väčšina prípadov je hlásená najmä v rozvojových krajinách. Je to vysoko nákazlivé ochorenie, ktoré sa prenáša medzi ľuďmi kvapôčkovou infekciou. Najčastejšie postihuje deti a tínedžerov. U dospelých ochorenie prebieha mierne alebo atypicky, preto často uniká pozornosti. Najviac infekčný je človek na začiatku ochorenia. V období pred antibiotikami a očkovaním, mortalita najmä v detskej populácii vo veku do jedného roka dosahovala až 85%. V súčasnosti je na vzostupe aj v krajinách s dobre preočkovanou populáciou. V dospeljej populácii dochádza ku poklesu titra ochranných protilátok, keďže sa nepreočkováva a výskytu nových genetických variantov kmeňov *B.pertussis*.

Patogenéza: *B.pertussis* produkuje rôzne adhezíny a toxíny, ktoré sú dôležité pre adhéziu a kolonizáciu, alebo majú vplyv na klinický obraz (pertusový toxín, filamentózný hemaglutinín, tracheálny cytotoxín, dermonekrotický toxín). Najdôležitejší je **pertusový toxín**, ktorý indukuje lymfocytózu a inhibuje fagocytózu. Je to komplexná molekula, ktorá pôsobí lokálne aj systémovo a svojou aktivitou ovplyvňuje rôzne ďalšie biologické procesy. Niektoré toxíny zasahujú aj do regulácie imunitného systému. Bordetelly po vstupe do organizmu osídľujú respiračný epitel a spôsobujú zápal a nekrózu riasinkového epitelu, ale neprenikajú do krvného obehu. Znefunkčnením mukociliárneho transportu vzniká dráždivý kašeľ. Keď ochorenie progreduje, vzniká toxémia (prítomnosť toxínov v krvi) a vznikajú systémové prejavy infekcie a komplikácie.

Inkubačná doba: 6-21 dní.

Klinický obraz: Ochorenie trvá 6-8 týždňov, preto sa nazýva aj 100-dňový kašeľ. Typický priebeh sa delí do 3 štádií: **katarálne** (1-2 týždne), **paroxyzmálne** (2-6 týždňov) a **rekonalescentné** (1-3 týždne). Prvé **katarálne štádium** začína ako mierne respiračné ochorenie s prejavmi nádchy, miernym kašľom, kýchaním, konjunktivitídou a subfebrilitami. V tomto štádiu sa baktérie intenzívne množia a ešte sa čierny kašeľ nedá odlíšiť od iných respiračných ochorení. Z epidemiologického hľadiska je toto štádium najnebezpečnejšie, ochorenie nie je rozpoznané a nakazený ho môže šíriť na vnímavú populáciu. Následne sa rozvíja **paroxyzmálne štádium**, ktoré je charakteristické záchvatmi dráždivého kašľa. Baktérie svojimi toxínmi už poškodili respiračný epitel a vznikajúci hlien sa hromadí v dýchacích cestách. Telo sa bráni **paroxyzmálnym kašľom**. V rýchlom slede za sebou sa vyskytuje 5-20 epizód záchvatov kašľa, medzi ktorými sa chorý nestihne ani poriadne nadýchnuť. Na vrchole záchvatu dochádza ku apnoickým pauzám s následným hlasitým nádychom. Medzi záchvatmi kašľa sa pacient

cíti relatívne dobre, aj keď po záchvate môže byť veľmi unavený. U malej časti pacientov môžu byť záchvaty kašľa tak silné, že dôjde až ku zlomeninám rebier. Ťažké priebehy sú sprevádzané cyanózou v dôsledku prechodnej hypoxie, prípadne sa záchvat môže končiť aj zvracaním („dávivý kašeľ“). Takéto záchvaty sa môžu opakovať niekoľkokrát za deň, pričom počas kulminácie ochorenia ich môže byť až 40-50. Pacienti môžu byť po celý čas paroxyzmálneho štádia afebrilní. V štádiu **rekonvalescencie** sa záchvaty postupne zmierňujú až vymiznú. U najmenších detí do 1 roka záchvaty kašľa nemusia byť prítomné, ale ochorenie sa prejaví zvracaním, známkami dychového úsilia (zaťahuje jugulum, medzirebrové priestory, dýcha ústami), apnoickými pauzami a cyanózou. U niektorých pacientov môže ochorenie prebiehať atypicky, kedy chýbajú typické záchvaty kašľa. Jediným príznakom bude perzistujúci kašeľ.

V dôsledku prudkého kašľa môžu vznikáť subkonjunktívne hemorágie alebo epistaxy. Pri pretlaku pri kašli vznikajú atelektázy alebo lokalizovaný emfyzém pľúc. Ochorenie môže byť komplikované rozvojom sekundárnej pneumónie alebo toxoinfekčnej encefalopatie s kŕčmi a poruchou vedomia. V minulosti tieto komplikácie boli často príčinou smrti.

Diagnostika: Klinická diagnostika hlavne u dospelých môže byť problematická. Zlatým štandardom je **kultivácia**, ale záchyt môže byť problematický, keďže baktérie sú extrémne citlivé na vyschnutie. Po odbere musia byť tampóny chránené v odberovom médiu. Okrem toho Bordetelly sú náročné na kultiváciu a rastú pomerne pomaly. Citlivejšou a rýchlejšou metódou je **PCR** z nazofaryngeálneho výteru. Doplníme aj serologické vyšetrenie špecifických anti-pertusových protilátok triedy IgG metódou ELISA. Na odlišenie od protilátok po očkovaní je dôležité odobrať párové vzorky (odstup 4-6 týždňov), kde by mal byť prítomný minimálne 4-násobný vzostup.

Liečba: V liečbe sa podávajú antibiotiká – **makrolidy** (azitromycín alebo klaritromycín). Účinné sú aj tetracyklíny. Včasná nasadenie antibiotík zmierňuje priebeh ochorenia. Ak sa však nasadia neskôr, keď už došlo ku poškodeniu respiračného epitelu, antibiotiká sú málo účinné. Antibiotická liečba by mala trvať 14 dní, inak dochádza ku relapsom. Štandardné antitusiká a antihistaminiká sú málo účinné, môžeme podávať kodeín.

Prevenia: Základom prevencie je **očkovanie**, ktoré je v Slovenskej republike súčasťou povinného očkovania. Podáva sa acelulárna vakcína, ktorá obsahuje pertusový toxoid a je súčasťou kombinovaných vakcín, najčastejšie s tetanickým a difterickým anatoxínom. V rámci základného očkovania sa prvá dávka podáva už 3 mesačným deťom, druhá v 5. mesiaci a tretia dávka v 11. mesiaci života. Následne sa preočkujú 6. ročné deti, v dospelosti sa odporúča preočkovanie v 30. roku života. Vakcína nás nechráni pred nakazením sa, ale pred ťažkým priebehom ochorenia.

2.11 Pneumónia

Úvod: Zápal pľúc – pneumónia je akútny zápal postihujúci respiračné bronchioly, alveolárne štruktúry a interstícium. Najčastejšie je vyvolaný infekčným patogénom, vtedy hovoríme o **infekčnej pneumónii**. Druhou skupinou sú **neinfekčné pneumónie**, kde radíme aspiračnú pneumóniu, inhalačnú pneumóniu, postradiačnú pneumóniu, hypersenzitívnu pneumónitídu a eozinofilové pneumónie. Vstup infekčného patogénu je možný inhalačnou cestou, aspiráciou, ale aj hematogennou cestou. Závažnosť priebehu je ovplyvnená viacerými rizikovými faktormi: vek, komorbidity pacienta, fajčenie a imunodeficientné stavy.

Epidemiológia: Ide o pomerne časté ochorenie vyskytujúce sa celosvetovo. Pneumónie sú spojené s vysokou morbiditou, ale aj mortalitou najmä vo vyšších vekových skupinách. V roku 2019 zomrelo na zápal pľúc celosvetovo približne 2,5 milióna ľudí, z toho 670 tisíc detí mladších ako 5 rokov. Pneumónia je zároveň najčastejšou príčinou smrti u detí mladších ako 5 rokov a to najmä v krajinách ako India,

Pakistan, Demokratická republika Kongo, Nigéria a Etiópia. Odhadovaná celosvetová morbidita je 1-10/1 000 obyvateľov s mortalitou 25/100 000.

Klasifikácia: Z **etiologického hľadiska** pneumónie delíme na bakteriálne, vírusové, mykotické a parazitárne. Podľa **časového priebehu** pneumónie delíme na akútne, rekurentné a chronické s rozvojom karnifikácie pľúcneho tkaniva. Podľa **patologicko-anatomického nálezu** rozlišujeme lobárnu (krupózna), lobulárnu (bronchopneumónia) a intersticiálnu pneumóniu.

Z **klinicko-epidemiologického hľadiska** sa pneumónie rozdeľujú do 5 základných skupín, pričom je každú skupinu je charakteristické spektrum prevažujúcich patogénov:

CAP (community-acquired pneumonia) – **pneumónia získaná v komunite:** pacient ju získa v bežných životných podmienkach, mimo nemocnice. Je to najčastejšia skupina pneumónií (90% všetkých zápalov pľúc).

HAP (hospital-acquired pneumonia) – **nozokomiálna pneumónia:** ide o zápal pľúc, ktorý vzniká v nemocničnom prostredí, ale najskôr 48 hodín od začiatku hospitalizácie až do 14 dní od prepustenia pacienta z nemocnice.

VAP (ventilator-associated pneumonia) – **ventilátorová pneumónia:** zápal pľúc, ktorý vzniká v príčinnej súvislosti s napojením na umelú pľúcnu ventiláciu.

PIH (pneumonia in immunocompromised host) – **pneumónia u imunokompromitovaných pacientov**, t.j. u HIV pozitívnych, onkologických pacientov liečených chemoterapiou alebo rádioterapiou, u pacientov s imunodeficitom, po transplantáciach solídnych orgánov a kostnej drene.

SHP (social-houses pneumonia) – **pneumónia v ústavoch sociálnej starostlivosti** (domovy dôchodcov, domovy sociálnych služieb).

Etiológia: Počet patogénov, ktoré môžu spôsobiť pneumóniu, je veľmi veľký, presahuje 100 rôznych druhov mikroorganizmov. Prehľad najčastejších patogénov, ktoré spôsobujú pneumóniu je uvedený v tabuľke č.7. Niektoré patogény sa vyskytujú len za špecifických okolností, napríklad po styku so zvieratami. Po vdýchnutí trusu papagájov sa môžeme nakaziť *Chlamydiou psittaci*, kontaktom so zajacmi môže vzniknúť pľúcna forma tularémie. *Yersinia pestis* môže spôsobiť pľúcnu formu moru, vdýchnutím spór antraxu vzniká pľúcny antrax. Vtáky, najmä kačice, môžu byť zdrojom vtácej chrípky H5N1. Iné spektrum mikroorganizmov bude prevažovať predovšetkým v skupine imunokompromitovaných pacientov. Osobitnú skupinu tvoria pneumónie spôsobené mykobaktériami a to najmä *Mycobacterium tuberculosis*. Zároveň existujú predispozujúce chorobné stavy, pri ktorých sa vyskytujú pneumónie častejšie (alkoholizmus, fajčenie, porucha vedomia, porucha prehltnutia, CHOCHP, cystická fibróza, sepsa). Najproblematickejšie z hľadiska liečby sú pneumónie vyvolané baktériami rezistentnými na antibiotiká (napr. *MRSA* alebo *Klebsiella pneumoniae*).

Tabuľka 7 Prehľad patogénov, ktoré najčastejšie spôsobujú uvedený typ pneumónie

	CAP	HAP	VAP
baktérie	Streptococcus pneumoniae Streptococcus pyogenes Streptococcus agalactiae Haemophilus influenzae Moraxella catharalis Staphylococcus aureus Klebsiella sp. Enterobacteriaceae Mycoplasma pneumoniae Chlamydia pneumoniae Coxiella burnetii Legionella pneumophila*	Klebsiella pneumoniae Pseudomonas aeruginosa MRSA MRSE E.coli Proteus spp.	Pseudomonas aeruginosa Acinetobacter baumannii Peptostreptococcus spp. Bacteroides sp.

vírusy	SARS-CoV 2 vírus chrípky respiračný syncytiálny vírus CMV* VZV*	SARS-CoV 2 vírus chrípky respiračný syncytiálny vírus	
huby	Aspergillus fumigatus* Pneumocystis jiroveci*	Aspergillus fumigatus Pneumocystis jiroveci	

* predovšetkým u imunokompromitovaných pacientov

Patogenéza: Za normálnych okolností prejde pľúcami cca 10 000 litrov vzduchu za deň pri normálnej frekvencii dýchania (12-16 dychov za minútu). Vo vzduchu sa bežne nachádzajú rôzne patogény, ale väčšina je zachytená v HDC. Ku infekcii dochádza vdychnutím patogéna do DDC, možné je aj zostúpenie z horných dýchacích ciest. Zriedkavejšie je vdychnutie infikovaného materiálu (napr. potravy) či prenos krvnou cestou (napr. septická embolizácia). Časť pacientov je rizikovejšia na rozvoj zápalu pľúc. U fajčiarov je napr. znížená funkcia neutrofilov a respiračný epitel je poškodený fajčením, čím sa významne znižuje jeho obranná funkcia. Pacienti s chronickým respiračným ochorením (CHOCHP, astma, cystická fibróza, rakovina pľúc) majú tiež poškodený epitel, ktorý je náchylnejší na infekciu. U imunokompromitovaných pacientov zase dochádza k slabej imunitnej odpovedi na prítomnosť mikroorganizmu. Po vniknutí patogénu do DDC dochádza k jeho pomnoženiu. Na to reaguje imunitný systém, dochádza k vyplaveniu systémových cytokínov, ktoré pôsobia na termoregulačné centrum v hypotalame a u pacienta sa objavuje horúčka. V pľúcach prebieha lokálna odpoveď, epitelové bunky uvoľňujú chemokíny do okolitého tkaniva, čím sa spustí migrácia neutrofilov do zápalového ložiska. V prípade typického zápalu pľúc sa postupne akumulujú neutrofilové a plazmatické exsudáty v pľúcnych alveoloch, nastáva blokáda výmeny respiračných plynov (O_2 a CO_2), v krvi klesá hladina kyslíka a rozvíja sa hypoxémia až respiračná acidóza. Začína sa tvoriť hlien a pacient začína vlhko kašľať. Pri realizovaní RTG alebo CT snímky pacienta, hromadenie exsudátu a neutrofilov blokuje prechod röntgenových lúčov, čo sa zobrazí ako zatienenie. V prípade intersticiálneho zápalu pľúc dochádza k hromadeniu neutrofilov a exsudátu v interstíciu. Interstícium je vmedzerené tkanivo medzi alveolom a pľúcnou kapilárou. V prípade zápalu toto tkanivo hrubne, predlžuje sa dráha výmeny krvných plynov a rozvíja sa hypoxémia. Zápalom dráždené steny alveolov indukujú suchý kašeľ. Zmeny v interstíciu sa na RTG/CT snímke zobrazia ako tzv. opacita mliečného skla (GGO, z angl. ground glass opacities).

Klinický obraz: O zápale pľúc hovoríme, ak má pacient na RTG alebo CT snímke pľúc **zatienenie** (infiltrát) a má prítomné aspoň **dva z nasledujúcich príznakov**: kašeľ, dyspnoe, tachypnoe, zvýšená teplota, bolesti na hrudníku, auskultačný nález (krepitus, zostrené dýchanie). Zároveň môžu byť prítomné aj tzv. **extrapulmonálne prejavy**, a to: mentálna zmätenosť, myalgie, pleurálna bolesť, abdominálna bolesť, hepatálne a obličkové poškodenie, hnačky, hemoptýza, splenomegália, bradykardia. Typickým príznakom je tzv. **facies pneumonica** (febrilná tvár s cyanózou pier a našpúlenými ústami). Pri auskultácii pľúc sú prítomné **vedľajšie dýchacie fenomény** (krepitácie), avšak niekedy je auskultačný nález veľmi chudobný a nenápadný.

Najčastejšími **komplikáciami** sú pleuritída, pohrudnicový výpotok. Ťažké pneumónie sa môžu komplikovať vznikom empyému, pľúcneho abscesu a gangrénou pľúc, pričom to môže vyústiť až do akútnej respiračnej insuficiencie.

Najzavážnejšou komplikáciou je rozvoj **syndrómu akútnej dychovej tiesne** (ARDS, z angl. acute respiratory distress syndrome). ARDS je neprimeraná zápalová reakcia, kedy dochádza ku zvýšenej priepustnosti pľúcnych kapilár, hromadeniu tekutiny v alveoloch a difúznemu poškodeniu pneumocytov. Zlyhávajú regulačné mechanizmy, ktoré by mali odstrániť prebytočnú tekutinu v alveoloch. Výsledkom je predĺženie dráhy výmeny krvných plynov a rozvíja sa výrazné dyspnoe a tachypnoe a závažná hypoxémia. Mortalita ARDS je aj napriek liečbe veľmi vysoká (30-60% - podľa vyvolávajúcej príčiny), pričom pacient umiera na sepsu a multiorgánové zlyhanie. Takýto pacient si vyžadujú hospitalizáciu na intenzivistických pracoviskách s napojením na umelú pľúcnu ventiláciu. ARDS je podľa Berlínskych kritérií definovaný: poškodením pľúc (infekcia, trauma, topenie sa), bilaterálnymi

difúznymi infiltrátmi na snímke pľúc, respiračným zlyhaním a poklesom PF indexu (Horowitzov index). **PF index** je pomer parciálneho tlaku kyslíka v krvi (PaO₂) a koncentrácie kyslíka vo vdychovanom vzduchu (FiO₂). U zdravých pľúc je hodnota PF indexu >500mmHg, pričom dýchame atmosférický vzduch s 21% koncentráciou kyslíka. Berlínske kritéria rozlišujú mierny stupeň ARDS (PF index=200-300mmHg), stredný stupeň ARDS (PF index=100-200mmHg), ťažký stupeň ARDS (PF index<100mmHg).

Diagnostika: Pri stanovení diagnózy začíname odobratím anamnézy a základným fyzikálnym vyšetrením pacienta. Základným zobrazovacím vyšetrením je **röntgenový (RTG) snímok hrudníka**, ktorý realizujeme v 2 rovinách (zadoprednej a bočnej). Je si dôležité uvedomiť, že zmeny na RTG pľúc meškajú za klinickým obrazom približne 48 hodín, preto pri veľmi rýchlom rozvoji príznakov na začiatku ochorenia môžu byť röntgenologické zmeny ešte negatívne. V súčasnosti sa do popredia dostáva **USG vyšetrenie pľúc**, kde pri pneumónii budú prítomné tzv. **B-línie**. Sú to hyperechogénne línie ako kométy vychádzajúce z pleurálnej línie. Môžu byť fokálne, multifokálne až splývavé. Výhodou USG pľúc je opakovateľnosť (môžeme ho robiť na dennej báze), je bez radiačnej záťaže a ide o tzv. „bed side“ metódu. U hospitalizovaných pacientov môžeme realizovať HRCT pľúc (high-resolution CT), ktoré je indikované pri ťažkých pneumóniách event. nejasných diagnostických stavoch.

Laboratórne známky zápalu pľúc budú závisieť od vyvolávateľa. V prípade bakteriálnych pneumónii očakávame leukocytózu s neutrofiliiou a vysoké zápalové parametre (CRP, PCT). Pri vírusových pneumóniách môžu byť laboratórne zmeny veľmi diskkrétne. V prípade ťažkých pneumónii dochádza k vzostupu laktátu, zmenám pH vnútorného prostredia a mineralogramu, k retencii dusíkatých látok a hepatálnemu poškodeniu.

Na dôkaz vyvolávateľa môžeme realizovať viaceré mikrobiologické vyšetrenia. Zlatým štandardom je kultivácia spúta, avšak získať reprezentatívnu vzorku môže byť náročné, keďže býva kontaminované bakteriálnou flórou orofaryngu. Pokiaľ pacient nevykašľava, je možné indukovať kašeľ inhaláciou soľného roztoku alebo ho odobrať bronchoalveolárnou lavážou pri bronchoskopii. Vo vzorke moča môžeme vyšetriť prítomnosť pneumokokového a legionelového antigénu. Sérologickými vyšetreniami potvrdzujeme protilátky proti mykoplazmovým, chlamýdiovým, legionelovým antigénom a proti respiračným vírusom. Vírusy môžeme diagnostikovať aj PCR metódou, napr. chrípka alebo SARS-CoV2. Pri závažných priebehoch sa môže odoberať materiál aj z pleurálnej punkcie alebo biopsiou pľúcneho tkaniva. Pri septických stavoch indikujeme odber hemokultúry ešte pred nasadením antibiotickej liečby. Pri podozrení na tuberkulózu spútom farbíme na prítomnosť acidorezistentných tyčiniek.

U pacientov s pneumóniou je potrebné realizovať tzv. **stratifikáciu rizika**, kde sa určí závažnosť klinického priebehu a či pacient vyžaduje hospitalizáciu. Existuje viacero skórovacích systémov. Americká škála **PSI** (z angl. **Pneumonia Severity Index**) odhaduje mortalitu u dospelých pacientov s komunitne získanou pneumóniou. Vyhodnocuje vek, pohlavie, pridružené ochorenia, klinické a laboratórne nálezy. Má veľmi vysokú prediktívnu hodnotu, ale je pomerne komplikovaná a v bežnej praxi sa nepoužíva. Jednoduchšia je škála **CRB-65** (tabuľka č.8). Výhodou CRB-65 skórovania je jeho jednoduchosť, ale je relatívne nepresné.

Tabuľka 8 Skórovací systém stratifikácie rizika u pacienta s pneumóniou

CRB-65	Klinický nález	Body
C – confusion	zmätenosť	1
R – respiratory rate	RR > 30 dychov/min	1
B – blood pressure	hypotenzia < 90/60mmHg	1
65	vek > 65 rokov	1
Hodnotenie		
0-1 bod	nízke riziko	liečba v domácich podmienkach
2 body	stredné riziko	zvážiť hospitalizáciu
3-4 body	vysoké riziko	hospitalizácia

U každého pacienta je dôležité aj vyhodnotiť rizikové faktory na prítomnosť rezistentných patogénov MRSA a *Pseudomonas aeruginosa* (tabuľka č.9).

Tabuľka 9 Rizikové faktory na prítomnosť rezistentných baktérií vyvolávajúcich pneumóniu

MRSA	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
známa kolonizácia MRSA	známa kolonizácia pseudomonádami
hospitalizácia za posledné 3 mesiace	hospitalizácia za posledné 3 mesiace
nekrotizujúca pneumónia	akútna exacerbácia CHOCHP
empyém	cystická fibróza
imunosupresia	imunosupresia
intravenózni užívatelia drog	HIV pozitivita

Liečba: U všetkých pacientov s pneumóniou má byť bezodkladne začatá empirická antimikrobiálna liečba v závislosti od predpokladaného patogéna.

Kauzálna liečba pneumónie

Iniciálna empirická liečba pri každej bakteriálnej **komunitne získanej pneumónie** by mala byť účinná aj voči typickým aj netypickým patogénom. Pri voľbe vhodného antibiotika zvažujeme potrebu hospitalizácie, komorbidít a rizikové faktory na prítomnosť rezistentných patogénov.

- u pacientov s CAP bez komorbidít a rizikových faktorov na prítomnosť rezistentných patogénov, ktorý nevyžadujú hospitalizáciu je postačujúca monoterapia amoxicilínom, azitromycínom alebo doxycyklínom perorálne
- u pacientov s komorbiditami, bez rizikových faktorov na prítomnosť rezistentných patogénov, ktorí nevyžadujú hospitalizáciu, indikujeme perorálne beta-laktámové antibiotikum v kombinácii s makrolidom, event. respiračný chinolón perorálne (napr. moxifloxacín) v monoterapii
- u pacientov s komorbiditami, bez rizikových faktorov na prítomnosť rezistentných patogénov, ktorí vyžadujú hospitalizáciu, podávame intravenózne beta-laktámové antibiotikum v kombinácii s makrolidom, event. respiračný chinolón intravenózne (moxifloxacín) v monoterapii
- u pacientov, ktorí majú rizikové faktory na infekciu MRSA, empiricky podávame vankomycín alebo linezolid
- u pacientov, ktorí majú rizikové faktory na infekciu *Pseudomonas aeruginosa*, nasadzujeme piperacilín-tazobaktam alebo meropenem alebo ceftazidín
- u pacientov s podozrením na anaeróbnu infekciu súčasťou liečby v kombinácii je metronidazol alebo klindamycín
- pneumónia vyvolaná *Pneumocystis jiroveci* u pacientov s HIV sa lieči ko-trimoxazolom intravenózne

V liečbe **nozokomiálnych pneumónií** je potrebné poznať nemocničnú epidemiologickú situáciu a rezistenciu mikroorganizmov. Empirická antibiotická liečba má byť kombinovaná a parenterálna. Pri HAP podávame chránené penicilíny, cefalosporíny III. alebo IV.generácie, respiračné chinolóny. U pacientov s rizikom pneumónie vyvolanej rezistentnými patogénmi, alebo u pacientov s VAP podávame antipseudomonádové betalaktámy, ceftazidín, linezolid alebo karbapenémy.

Pri vírusových pneumóniách je potrebné poznať vyvolávateľa. Liečba pneumónie vyvolanej SARS-CoV 2 bude podrobne rozpísaná v kapitole COVID-19. V liečbe chrípkovej pneumónie nasadzujeme antivirotikum oseltamivir, cytomegalovírusová pneumónia sa lieči gancyklovirom. Pri pneumóniách vyvolaných HSV 1 alebo VZV podávame acyklovir. Proti iným vírusom (respiračný syncytiálny vírus, adenovírus) špecifická liečba nie je k dispozícii.

Pri mykotických pneumóniách podávame systémové antimykotiká – amfotericín B alebo vorikonazol alebo kaspofungín.

Podporná liečba pneumónie: Febrility zmierňujeme antipyretikami, bolesti na hrudníku (pleurodýnia) tlmíme analgetikami. Pri sťaženej expektorácii podávame mukolytiká, pri suchom dráždivom kašli antitusiká. Pri ťažších priebehoch je možné nasadiť bronchodilatanciá. Dôležitá je adekvátna hydratácia pacienta, korekcia mineralogramu a respiračnej acidózy.

U pacientov s hypoxémiou ($SO_2 < 95\%$) indikujeme **oxygenoterapiu** zvlhčeným kyslíkom, pričom objem prietoku nastavujeme podľa aktuálnej SO_2 v krvi. Pri nízkoprietokovej oxygenoterapii podávame 100% kyslík. Keďže pacient zároveň samostatne dýcha aj atmosférický vzduch, výsledná koncentrácia vdychovaného kyslíka (FiO_2) je nižšia ako 100%. Ak chceme vypočítať podávanú FiO_2 , ku 21%-tnej koncentrácii O_2 v atmosférickom vzduchu za každý liter podávanej oxygenoterapie pridáme 4%. Napr. ak pacientovi podávame 5 litrov 100% kyslíka cez kyslíkové okuliare, výsledná koncentrácia bude: $21\% + (5 \times 4\%) = 41\% FiO_2$.

Pri prietokoch 1-6 litrov (L) kyslíka za minútu používame nosové okuliare, pri prietokoch 6-15L/min volíme tvárovú Ventouriho masku. Ak nízkoprietoková oxygenoterapia nie je postačujúca, pacientovi podávame vysoké prietoky pomocou prístroja HFNC (z angl. high flow nasal cannula), kde môžeme podať maximálne až 80L kyslíka za minútu a výslednú FiO_2 nastavujeme na prístroji (21-90%). Pri vysokoprietokovej oxygenoterapii nikdy nepodávame pacientovi 100% kyslík, pretože by mohlo dôjsť k hyperoxémii. Je dôležité indikovať oxygenoterapiu len keď ju naozaj pacient potrebuje. Pri zbytočne vysokých FiO_2 dochádza k tvorbe reaktívnych kyslíkových medziproduktov (radikály superoxidov, peroxidu vodíka a hydroxylové radikály). Tieto kyslíkové medziprodukty spôsobujú následné poškodenie pľúcneho tkaniva. Preto u každého pacienta je potrebné pravidelné monitorovanie SO_2 a ABR a prehodnocovanie potreby a množstva objemu oxygenoterapie na dennej báze. Pri závažných pneumóniách, resp. pri rozvoji ARDS je v indikovaných prípadoch nutná umelá pľúcna ventilácia.

Prevenia: Proti niektorým vyvolávateľom pneumónií máme k dispozícii očkovanie. V rámci povinného očkovania sú dnes deti očkované proti *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae*. U dospelých je odporúčané **očkovanie proti pneumokokom** vo veku 65 a viac rokov jednou dávkou, prípadne aj u mladších pacientov s chronickými ochoreniami. Podávajú sa polysacharidové alebo konjugované vakcíny. V detskej aj dospeljej populácii je odporúčané **očkovanie proti chrípke**, ktoré je však nutné preočkovať každý rok vakcínou modifikovanou podľa prevažujúcich sérotypov vírusu chrípky. U dospelých zároveň je odporúčané **očkovanie proti SARS-CoV2** mRNA vakcínami.

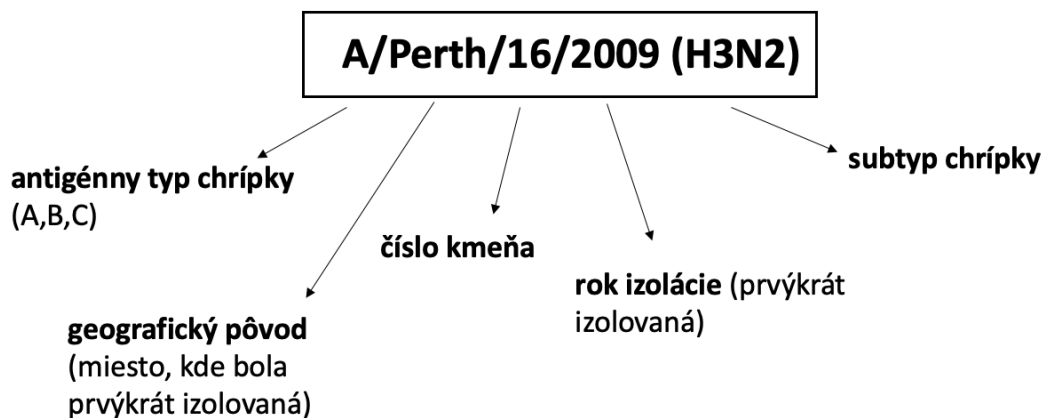
2.12 Chrípka

Úvod: Chrípka (Influenza) je **vysokonákazlivé vírusové infekčné ochorenie**, ktoré sa prejavuje **respiračnými** aj **celkovými príznakmi**. Počas sezóny chrípky (zimné mesiace roka) postihuje až 10-30% populácie, pričom môže prebiehať aj veľmi závažne a môže končiť aj smrťou nakazeného v dôsledku komplikácií. Chrípka má bohatú históriu, prvú epidémiu popísal už Hippokrates v roku 421 p.n.l. v Aténach. Svoje pomenovanie „Influenza“ získala v 18.storočí, predpokladalo sa, že ide o „vplyv hviezd“, keďže naraz ochorelo veľké množstvo ľudí. Jedna z najväčších pandémieí v histórii ľudstva tzv. „španielska chrípka“ v rokoch 1918-1919 usmrtila približne 50 miliónov ľudí. Táto pandémia bola popísaná aj ako „najväčší medicínsky holokaust v histórii ľudstva“.

Etiológia: Vyvolávateľom chrípky sú obalené RNA vírusy patriace do čeľade Orthomyxoviridae, pričom rozlišujeme 4 rody chrípky - **Influenza vírus A, B, C a D**. Vírusy A-C infikujú ľudí a zvieratá, vírus chrípky D infikuje len dobytok.

Najpočetnejšou skupinou sú vírusy chrípky A, ktorý sa rozdeľuje do subtypov podľa povrchových glykoproteínov – **hemagglutinín** (H, 16 subtypov) a **neuraminidáza** (N, 9 subtypov) a tým sa vírus chrípky A odlišuje od iných vírusov chrípky. Pomer H a N je obvykle 4:1 alebo 5:1, pričom H má tvar triméru a N je tetramér. Hemagglutinín je hlavný glykoproteín vírusového obalu, je zodpovedný za vstup vírusu do bunky väzbou na bunkové receptory. Zároveň je hlavným antigénom, proti ktorému sa tvoria neutralizačné protilátky. Neuraminidáza je integrálny membránový proteín, ktorý je dôležitý pri zostavení kompletného proteínu a jeho uvoľnenia z bunky.

Klasifikácia: Pri víruse chrípky A sú jednotlivé kmene klasifikované podľa 5 charakteristík: typ, miesto pôvodnej izolácie, číslo kmeňa, rok izolácie a antigény (H a N) (obrázok č.7). Pri víruse chrípky typu B sú v nomenklatúre vynechané antigény H a N.



Obrázok 7 Nomenklatúra vírusu chrípky

Epidemiológia: Odhaduje sa, že každý rok sa nakazí 340 miliónov až 1 miliarda ľudí počas sezónnej chrípky, pričom ročne zomrie 200-500 tisíc ľudí na komplikácie chrípky. Tieto počty sú veľmi premenlivé v závislosti od cirkulujúceho kmeňa vírusu chrípky, ako aj miery imunity exponovanej populácie. **Kolektívna imunita** je zabezpečená hladinou neutralizačných protilátok proti hemagglutínínu a neuraminidáze (očkovanie alebo prekonanie ochorenia). Najväčšia chorobnosť je v detskej populácii, najvyššia úmrtnosť je v skupine ľudí starších ako 65 rokov. Na Slovensku v chrípkovej sezóne 2021/2022 bolo hlásených 68 358 prípadov, pričom najvyššia chorobnosť bola vo vekovej skupine 0-5 ročných. Najviac prípadov vyvoláva vírus chrípky A, ktorý je zodpovedný za celosvetové pandémie. Vírus chrípky B je menej častý, vyvoláva lokálne epidémie.

Zdrojom ochorenia je **chorý človek**, a to už počas inkubačnej doby, pričom nákazlivý je približne 10 dní. K prenosu ochorenia dochádza **kvapôčkovou nákazou**, a teda priamym kontaktom s nakazeným, vzdušnou cestou, alebo nepriamo prostredníctvom kontaminovaných predmetov sekretmi nakazených. Bránou vstupu sú dýchacie cesty, možný je aj transplacentárny prenos. K prenosu infekcie sú postačujúce 2-3 virióny, vnímavý na ochorenie je každý človek. Nákazlivosť chrípky klesá so stúpajúcou mierou imunity exponovanej populácie.

Patogenéza: Príznaky a časový priebeh ochorenia sú určené rozsahom poškodenia epitelu a účinku cytokínov. Vírus chrípky po vstupe do organizmu najprv napáda a ničí bunky respiračného riasinkového epitelu a vyvoláva lokálnu infekciu horných dýchacích ciest. Aktivuje sa imunitná odpoveď, pričom v boji proti už prebiehajúcej infekcii sú najdôležitejšie T-lymfocyty, ktoré produkujú neutralizačné protilátky proti hemagglutínínu a neuraminidáze. Protilátky zabraňujú ťažkému priebehu ochorenia.

V prípade, že sa ale infekcia rozšíri do dolných dýchacích ciest, spôsobuje ťažkú deskvamáciu bronchiálneho a alveolárneho epitelu, čo sa prejaví ako primárna chrípková pneumónia.

Z poškodených pľúcnych buniek sa masívne uvoľňujú cytokíny a chemokíny (INF- γ , IL-12 a IL-18), ktoré aktivujú bunky adaptívnej imunity. Tie uvoľňujú druhú vlnu cytokínov. Dochádza k masívnej prozápalovej odpovedi a nedostatočnej proti-zápalovej odpovedi, čo nazývame **cytokínová búrka**. V dôsledku cytokínovej búrky vznikajú drobné trombózy v pľúcnych kapilárach, lokálna nekróza pľúcnych buniek, hromadenie tekutiny v alveoloch a rozvíja sa ARDS, spojený s vysokou mortalitou.

Hlavnou stratégiou vírusu chrípky A ako uniknúť imunitnej odpovedi hostiteľa je antigénna variabilita. Poznáme **dva typy antigénnych zmien** – drift (posun) a shift (výmena).

Antigénny drift vzniká v dôsledku selekčného tlaku rastúcej imunity populácie (očkovanie alebo prekonanie infekcie). Počas replikácie vírusu dochádza k malým chybám a k hromadeniu drobných bodových mutácií. Takto vznikajú tzv. „escape“ varianty, ktoré sú schopné uniknúť neutralizačným protilátkam, ktoré boli vytvorené počas predchádzajúcej infekcie, alebo očkovaním. Tento proces zabezpečuje neustály výskyt vírusu chrípky v populácii a vznik sezónnych epidémií.

Antigénny shift je veľmi komplikovaný proces, pri ktorom dochádza ku výmene celej časti génových segmentov, ktoré kódujú povrchové glykoproteíny. Vzniká genetickou rekombináciou medzi ľudskými a zvieracími vírusmi chrípky, čím vzniká úplne nový subtyp chrípky (napr. H3 vtáčí vírus + H2N2 ľudský vírus – vzniká nový subtyp H3N2). Tento proces sa opakuje približne každých 10-15 rokov a spôsobuje celosvetové pandémie.

Inkubačná doba: 18-72hodín (priemerne 24hodín).

Klinický obraz: Ochorenie začína náhle. Na začiatku prevládajú **celkové príznaky**. Prítomné sú horúčky (39-40°C) so zimnicou, intenzívne bolesti hlavy, silné bolesti kĺbov a svalov, nechutenstvo. Chorý pociťuje silné vyčerpanie a slabosť. Objavujú sa aj **príznaky postihnutia respiračného traktu** – nádcha, suchý kašeľ, bolesti hrdla. Pre chrípku je typické, že **celkové príznaky sú výraznejšie a silnejšie ako respiračné príznaky**. Môžu sa pridružiť aj gastrointestinálne príznaky – zvracanie a mierne hnačky, hlavne u detí. Ochorenie dosahuje vrchol približne na 3.-4.deň ochorenia, postupne klesajú horúčky, pretrváva kašeľ a malátnosť. Nekomplikované ochorenie ustupuje v priebehu jedného týždňa a chorý sa postupne uzdraví do plného zdravia. Ťažší priebeh ochorenia pozorujeme hlavne v rizikových skupinách obyvateľstva – malé deti do 6 mesiacov, dospelí ľudia nad 65 rokov, tehotné ženy a imunokompromitovaní pacienti. Malé deti sú ohrozené predovšetkým dehydratáciou pri vysokých horúčkach a sekundárnymi bakteriálnymi komplikáciami (pneumónie, otitídy, sinusitídy). U starších ľudí, tehotných žien a imunokompromitovaných pacientov v dôsledku nedostatočnej funkcie bunkovej imunity, sa ochorenie môže skomplikovať vznikom tzv. **primárnej chrípkovej pneumónie**. Ide o intersticiálny zápal pľúc, pri ktorom môže vzniknúť globálna respiračná insuficiencia a ARDS. Ďalšie komplikácie chrípky sú sekundárne bakteriálne infekcie (pneumónie), myokarditída, Reyov syndróm, polyradikuloneuritída, encefalitída.

Diagnostika: Pri ľahkých priebehoch chrípky je diagnóza vo väčšine prípadov klinická. Laboratórne zmeny chrípky sú väčšinou diskkrétne. V krvnom obraze môže byť prítomná mierna leukopénia, lymfocytóza s ľahkou trombocytopéniou. V biochemickom rozbere sú mierne zvýšené zápalové parametre a aktivita pečeňových enzýmov. Na potvrdenie vírusu chrípky môžeme použiť priamu diagnostiku, t.j. izoláciu vírusu z nosohltanového výteru na bunkových kultúrach, alebo metódou PCR. Ďalším testom je detekcia antigénu v sekréte z respiračného traktu. Sérologickým vyšetrením vieme ochorenie potvrdiť až v rekonvalescentnom období po vyšetrení 2 vzoriek sér na základe 4-násobného titra protilátok. Pri podozrení na chrípkovú pneumóniu je potrebné doplniť zobrazovacie vyšetrenie pľúc (USG, RTG alebo HRCT pľúc). Na potvrdenie bakteriálnej komplikácie doplníme príslušné mikrobiologické vyšetrenia.

Liečba: Liečba chrípky pozostáva z 2 častí: symptomatická a kauzálna liečba. V rámci **symptomatickej liečby** podávame pacientovi dostatočné množstvo tekutín a polyvitaminóznú liečbu. Teploty tlmíme antipyretikami, od bolesti podávame analgetiká. Veľmi dôležitý je telesný kľud na posteli. Tzv. „vyležaním chrípky“ predchádzame viacerým komplikáciám (napr. myokarditíde). Druhá časť liečby je

kauzálna. Podávame **antivirotiká** zo skupiny inhibítorov neuraminidázy – **oseltamivir, zanamivir**. Druhú skupinu predstavujú inhibítory RNA-dependentnej RNA polymerázy – **favipiravir**. Antivirotiká je potrebné nasadiť čím skôr, v čase najvyššej replikácie vírusu. Najúčinné sú do 48 hodín od začiatku ochorenia. Môžu byť podávané deťom starším ako 1 rok a všetkým dospelým vrátane gravidných žien. V prípade rozvoja vírusovej pneumónie podávame pacientovi oxygenoterapiu (pozri časť o pneumónii) a kortikoidy, aby sme tlmili cytokínovú búrku. Najzávažnejšie priebehy si vyžadujú hospitalizáciu na JIS/ARO oddeleniach a napojenie na umelú pľúcnu ventiláciu a komplexnú starostlivosť a liečbu.

Prevencia: Najúčinnjšou ochranou pred chrípkou je vakcinácia. V súčasnosti sa očkuje predovšetkým neživou vakcínou obsahujúcou purifikované povrchové glykoproteíny. Kvôli vysokej antigénnej premenlivosti je potrebné sa preočkovať každý rok jednou dávkou aktualizovanej vakcíny pre nadchádzajúcu sezónu. Očkovanie je odporúčané každému, ale osobitnú prioritu majú tehotné ženy, osoby staršie ako 65 rokov, polymorbídni pacienti, obyvatelia domovov dôchodcov, zdravotníci a deti.

3. COVID-19

MUDr.Ondrej Zahornacký, PhD.

Úvod: Na konci decembra roku 2019 sa v čínskom meste Wu-Chan (provincia Hubei) začali objavovať prípady pneumónie neznámej etiológie progredujúcej do syndrómu akútnej respiračnej insuficiencie. Za pôvodcu ochorenia označilo čínske centrum pre kontrolu a prevenciu ochorení (CDC) 9. januára 2020 nový koronavírus SARS-CoV-2 (2019-nCoV) vyvolávajúci ochorenie nazvané COVID-19.

Epidemiológia: Čelad *Coronaviridae* je skupinou obalených vírusov, ktorých genóm tvorí jednovláknová, nesegmentovaná RNA. Čelad' pozostáva zo 4 rodov - α , β , γ , δ . Doteraz známe koronavírusy (MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV- OC43 a HCoV-HKU1), ktoré sú u človeka schopné vyvolať respiračné ochorenia patria do rodu β .

Za epicentrum nákazy sa považuje trhovisko Huanan s morskými plodmi a inými živými cicavcami v čínskom meste Wu-Chan, kde väčšina nakazených buď pracovala alebo ho navštívila. Nákaza sa pravdepodobne odtiaľ rozšírila na človeka. Trh Huanan 1. januára 2020 Čína uzavrela. K 24. februáru 2020 bolo na celom svete hlásených viac ako 80 000 potvrdených prípadov. WHO vyhlásila na konci januára 2020 v spojení s ochorením COVID-19 núdzový stav, následne 11. marca 2020 pandémieu.

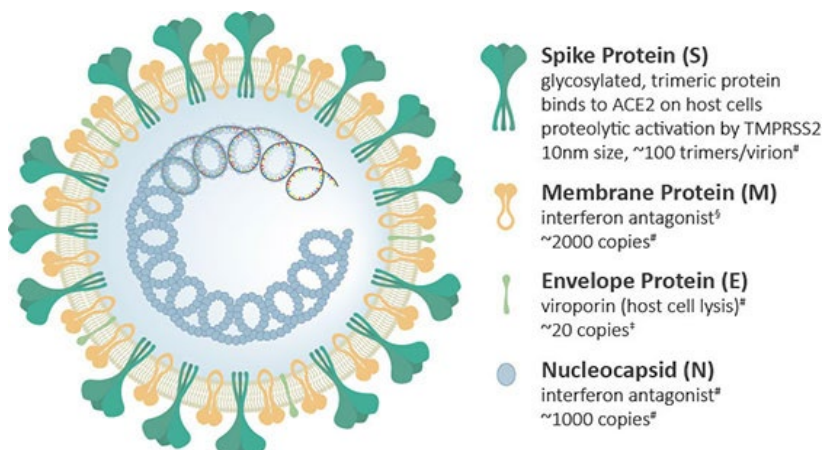
Prenos infekcie: Prenos z človeka na človeka **kvapôčkovou infekciou** sa považuje za majoritný. Nakoľko sa jedná o respiračnú infekciu, za zdroj nákazy sa považujú sekréty z dýchacích ciest infikovaného jedinca, ktoré obsahujú množstvo vírusov. Pri prenose kvapôčkami sa vírus, ktorý je uvoľnený v respiračných sekrétoch pri kašli, kýchaní alebo hovorení prenáša na inú osobu v prípade, že príde do priameho kontaktu so sliznicami.

Prenos aerosólom je možný, no nepokladá sa za majoritný. K nákaze prostredníctvom aerosólu môže dôjsť najmä počas odberu vzoriek z nosohltanu, pri intubácií, počas invazívneho a neinvazívneho ventilovania, prípadne počas bronchoskopie.

Infekcia sa môže šíriť aj kontaktom pacienta s infikovaným povrchom, po ktorom nasleduje dotyk do okolia očí, nosa alebo úst. Infekčné kvapôčky zvyčajne nedoletia ďalej ako šesť metrov (priemerne dva metre). RNA SARS-CoV-2 sa zistila aj vo vzorkách stolice, avšak podľa spoločnej správy WHO a Číny sa fekálno-orálny prenos nejaví ako významný faktor pri šírení nákazy.

Zaznamenaný bol aj transplacentárny prenos z matky na dieťa, ktorá bola infikovaná v poslednom trimestri gravidity.

Patogenéza: SARS-CoV-2 je jednovláknový RNA vírus, ktorý obsahuje štyri hlavné typy proteínov: nukleokapsidový, membránový, obalový a tzv. spike proteín (obrázok 8). Spike proteín sa skladá z dvoch podjednotiek, (S1 a S2), ktoré sú potrebné na vstup vírusu do bunky. Podjednotka S1 sa viaže na receptor angiotenzín konvertujúceho enzýmu - 2 (ACE2 - hlavný receptor, ktorý SARS-CoV-2 používa na vstup do ľudských buniek), zatiaľ čo S2 podjednotka je štiepená transmembránovou serínovou proteázou-2, čím sa uľahčuje vírusová fúzia s bunkovou membránou. ACE2 receptory sú exprimované najmä na povrchu pľúcnych buniek, buniek mozgu,



Obrázok 8 Štruktúra vírusu SARS-CoV 2

srdca, ciev, pečene a obličiek. Práve z tohto dôvodu COVID-19 nie je len respiračnou infekciou, v súčasnosti ho chápeme ako systémové ochorenie charakterizované rôznym stupňom postihnutia pľúc, ktoré môže byť sprevádzané postihnutím kardiovaskulárneho, gastrointestinálneho, centrálného nervového, vylučovacieho a endokrinného systému a v rôznej miere aj ostatných orgánových systémov. Toto rozsiahle systémové postihnutie vzniká ako dôsledok mikrovaskulárneho poškodenia, zvýšenia počtu imunitných buniek v miestach zápalu a aktivácie prozápalovej kaskády cytokínov (**cytokínová búrka**). Ako už z názvu vyplýva, cytokínová búrka je fenomén extrémnej a nekontrolovanej zápalovej reakcie, pri ktorej sa vo veľkom množstve vylučujú prozápalové cytokíny (najmä IL-1, IL-6, IL-17, TNF- α , IFN- γ a i.) ako odpoveď na infekčný podnet. Hyperprodukcia zápalových cytokínov a kumulácia imunitných buniek v mieste zápalu vedú k poškodzovaniu orgánov a tkanív, k rozvoju ARDS a smrti. Cytokínová búrka je závažný stav pozorovaný najmä u pacientov s rozvinutou intersticiálnou pneumóniou a u pacientov vyžadujúcich jednotku intenzívnej starostlivosti.

Inkubačná doba: 2-14 dní, avšak klinické príznaky sa objavujú väčšinou po 3-6 dňoch od infekcie.

Klinický obraz: Infekcia vírusom SARS-CoV-2 vedie k rozvoju rôznych klinických príznakov - od asymptomatickej infekcie cez ochorenie s miernymi respiračnými symptómami až po závažné ochorenie spojené s rozvojom rôznych komplikácií, ktoré sú väčšinou spôsobené inými mechanizmami, než priamo vírusovou infekciou (cytokínová búrka). Inkubačná doba ochorenia je 2-14 dní, avšak klinické príznaky sa objavujú väčšinou po 3-6 dňoch od infekcie. Medzi najčastejšie klinické prejavy ochorenia patrí horúčka (nad 38°C), suchý, dráždivý kašeľ, kýchanie, poruchy čuchu a chuti, bolesti hrdla a hlavy, únava, celková slabosť, myalgie a artralgie. U časti pacientov sa vyskytujú aj gastrointestinálne príznaky v podobe hnačky a vracania.

Ochorenie môže progredovať, najmä u rizikových pacientov, do rozvoja vírusovej (intersticiálnej) pneumónie, ktorá sa klinicky prejavuje predovšetkým ako dyspnoe, hypoxémia, v krajných prípadoch až cyanóza a môže progredovať až do syndrómu akútnej respiračnej insuficiencie a respiračného zlyhania.

Pacienti so závažným priebehom ochorenia, (tí, u ktorých dochádza k rozvoju intersticiálnej pneumónie) sú vystavení zvýšenému riziku rozvoja rôznych ďalších komplikácií. Z klinického hľadiska ich delíme na pľúcne a mimopľúcne. Príčinou drvivej väčšiny týchto komplikácií v priebehu ochorenia COVID-19 je cytokínová búrka, prípadne sú spôsobené priamo vírusom prostredníctvom interakcie spike proteínu s receptorom ACE2, či poškodením endotelových buniek.

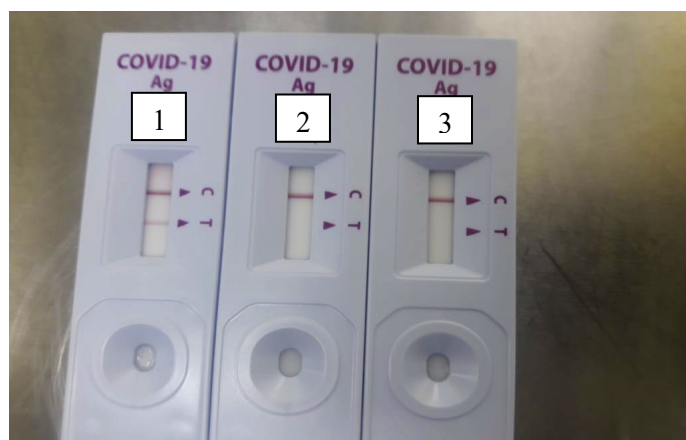
- do skupiny **pľúcnych** komplikácií radíme najmä rozvoj intersticiálnej vírusovej pneumónie, ARDS, pneumothoraxu, či sekundárne infekcie pľúc rôznej etiológie (bakteriálne - stafylokoky a streptokoky, mykotické – invazívne pľúcne aspergilózy), u pacientov vyžadujúcich umelú pľúcnu ventiláciu hrozí riziko rozvoja s ventilátorom asociovanej nozokomiálnej pneumónie.
- do skupiny **mimopľúcnych komplikácií** patria:
 - **kardiovaskulárne** komplikácie v podobe akútnej myokarditídy, perikarditídy, akútneho infarktu myokardu, rôznych porúch rytmu, vznik alebo zhoršenie prejavov srdcového zlyhávania, kardiogénny šok atď.
 - **renálne komplikácie** najmä v podobe akútneho renálneho zlyhania, či akútneho zhoršenia chronickej renálnej insuficiencie.
 - komplikácie zo strany **gastrointestinálneho traktu** zahŕňajú najčastejšie akútne poškodenie pečene (charakterizované najmä zvýšením hladiny sérových transamináz), v závažných prípadoch až akútnym zlyhaním pečene, rozvoj akútnej akalkulóznej cholecystitídy a akútnej pankreatitídy.
 - do skupiny **neurologických** a **psychiatrických** komplikácií radíme depresiu, úzkosť, rozvoj schizofrénie, obsedantno-kompulzívne poruchy, posttraumatickú stresovú poruchu, rozvoj encefalitídy, delíria, Guillain-Barrého syndrómu, Miller-Fisherovho syndrómu a rôznych iných neuromuskulárnych porúch.

- závažnou skupinou mimoplúcnych komplikácií sú rôzne **trombotické príhody** ako arteriálne trombózy spojené s poškodením vyživovaných orgánov, venózne trombózy, rozvoj DIC, či pľúcnej embólie.
- **multisystémový zápalový syndróm** (MIS) je menej častá a stále nedostatočne preskúmaná, avšak závažná poinfekčná komplikácia ochorenia COVID-19. Ide o postakútny syndróm s heterogénnou klinickou prezentáciou, ktorý vzniká ako dôsledok dysregulovanej imunitnej odpovede sprostredkovanej protilátkami. Najčastejšie postihuje srdce, pľúca, obličky mozog, kožu, oči a gastrointestinálny trakt. Najčastejšie sa vyskytuje u detí (MIS-C do 21 rokov), menej často u dospelých (MIS-A nad 21 rokov). Klinicky sa prejavuje najmä febrilitami, makulopapulóznym exantémom, nonpurulentnou konjunktivitídou, trombocytopéniou, laboratórnymi známkami cytokínovej búrky a rôznym stupňom kardiálneho poškodenia po nedávnom prekonaní ochorenia COVID-19.

Diagnostika: Diagnostika ochorenia je založená na anamnéze (najmä epidemiologická a v začiatkoch pandémie aj cestovateľská), klinických príznakoch, laboratórnych a zobrazovacích metódach.

Existujú dva základné piliere, o ktoré sa opiera **laboratórna diagnostika** ochorenia COVID-19. Prvou z možností je využitie metódy **polymerázovej reťazovej reakcie (PCR, resp. RT-PCR)**, ktorej podstatou je izolácia a identifikácia vírusovej RNA a predstavuje zlatý štandard diagnostiky COVID-19 s vysokou senzitivitou. Vyšetrovanou vzorkou je najčastejšie výter z nosohltanu a hrdla, ktorý sa do laboratória transportuje v transportnom médiu. V rámci priebehu polymerázovej reakcie RT-PCR sa zaznamenáva počet opakovaných amplifikačných cyklov, ktoré sú potrebné na namnoženie nukleovej kyseliny (obvykle do 40 cyklov). Cyklus, v ktorom termocykler zaznamená tvorbu PCR produktu v reakcii, sa označuje ako CT (z angl. threshold cycle) alebo CP (crossing point). CT/CP číslo zodpovedá množstvu vírusu v odobratej vzorke. Čím je hodnota nižšia, tým je vo vzorke väčšie množstvo vírusu (> 35 nízka vírusová nálož, 25-29 stredná vírusová nálož, < 25 vysoká vírusová nálož). Hodnoty CT/CP ≥ 30 svedčia o neinfekčnosti pacienta.

Ďalšou, dostupnejšou a rýchlejšou možnosťou diagnostiky ochorenia sú **antigénové rýchlotesty**. Podstatou týchto testov pri diagnostike ochorenia COVID-19 je detekcia prítomnosti nukleokapsidového proteínu vo výtere z nazofaryngu. V praxi sa najčastejšie využíva imunochemografická technika pozdĺžneho toku reagencií prúžkom poréznej membrány (obr. 9). Najväčšou výhodou týchto testov je dostupnosť výsledkov v priebehu niekoľkých minút. Antigénové testy sa v praxi používajú na diagnostiku príznakových pacientov s COVID-19 najmä na začiatku ochorenia. V tomto období je množstvo vírusu na sliznici najväčšie a citlivosť testov je vysoká. Pri nízkej vírusovej náloži (na začiatku ochorenia v inkubačnej dobe a v období rekonvalescencii) senzitivita testu klesá. Antigénové testy teda nie sú schopné zachytiť antigény vírusu pri nízkej vírusovej náloži, ktorá zodpovedá prahovým cyklom RT-PCR nad 30.



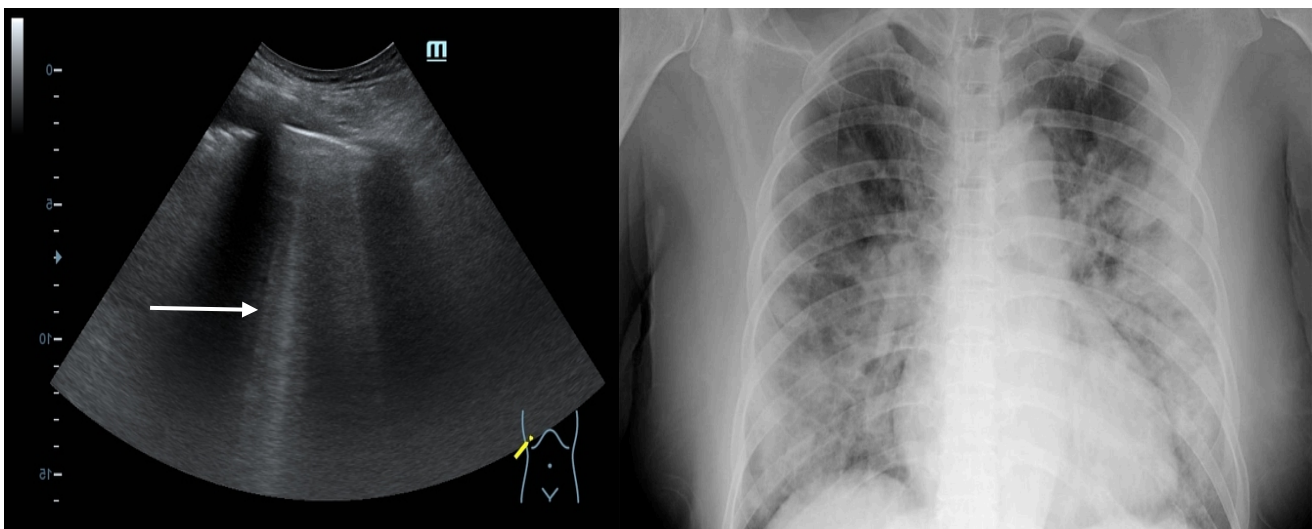
Obrázok 9 Výsledok antigénového testu: 1 pozitívny, 2 a 3 negatívny výsledok. C – kontrola správnosti, T – pozitivita testu

Miesto v diagnostike ochorenia majú aj **serologické vyšetrovacie metódy** zamerané na detekciu protilátok proti rôznym vírusovým antigénom - anti-SARS-CoV-2 IgG, IgM a IgA (na Slovensku najčastejšie detegované metódou ELISA). Vývoj protilátkovej odpovede na infekciu trvá rôzne dlho, anti - SARS – CoV-2 protilátky sa tvoria a sú v krvi detekovateľné medzi 4. -11. dňom po expozícii vírusu, najčastejšie na 5.-8. deň. Práve z tohto hľadiska je serologická diagnostika nevhodnou metódou na diagnostiku akútneho ochorenia.

V rámci ďalšej diagnostiky zameranej najmä na rozsah orgánového postihnutia, najmä prítomnosť pneumónie sa v klinickej praxi využívajú rôzne zobrazovacie vyšetrenia – USG pľúc, RTG a HRCT hrudníka.

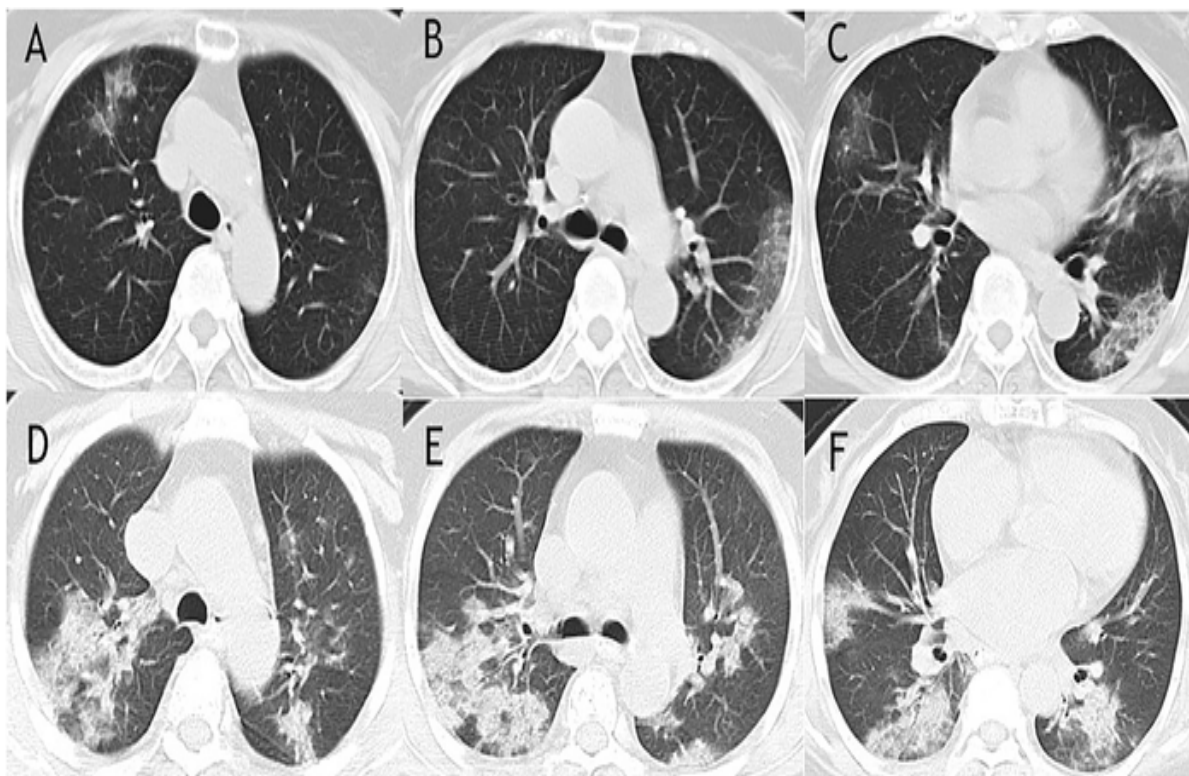
USG vyšetrenie hrudníka predstavuje jednoduchú, dostupnú a rýchlu diagnostickú modalitu, ktorá umožňuje lekárovi diagnostikovať vírusovú pneumóniu už pri prvom vyšetrení. Nález intersticiálnej pneumónie sa v USG obraze prezentuje prítomnosťou tzv. B-línií, ktoré pri rozsiahlom postihnutí pľúc splývajú do tzv. GGO opacít mliečneho skla (z angl. GGO – ground glass opacity). Bakteriálna pneumónia je charakterizovaná nálezom konsolidátu v pľúcnom parenchýme.

Najčastejším nálezom na RTG snímke hrudníka u pacientov s intersticiálnou pneumóniou sú škrvnité, často splývavé opacity, lokalizované najmä bilaterálne, difúzne a periférne (obr. 10).



Obrázok 10 Nález B línií (šípka) v USG obraze a difúzny bilaterálny nález škrvnitých opacít – intersticiálna pneumónia

V prípade nutnosti presnejšieho určenia rozsahu vírusovej pneumónie, či poškodenia pľúc po zápale je metódou voľby HRCT (počítačová tomografia) vyšetrenie. Nález na HRCT je podobný nálezu na RTG. Častý sú prítomné opacity mliečneho skla, konsolidácie parenchýmu, subpleurálne nodulácie, trakčné bronchiektázie, či fibrotické zmeny atď. (obrázok 11). Na posúdenie rozsahu poškodenia pľúcného parenchýmu sa v rámci HRCT vyšetrenia používajú rôzne indexy závažnosti, udávané väčšinou vo forme zlomku x/25.



Obrázok 11 HRCT vyšetrenie pľúc s nálezom bilaterálnych opacít – intersticiálna pneumónia

Liečba: Vysoké počty nakazených pacientov v krátkom časovom okamihu si počas pandémie ochorenia vyžiadali akútnu potrebu nájsť účinnú medikamentóznú liečbu zameranú najmä na zastavenie replikácie vírusu a rovnako aj zabránenie progresie do závažného stavu.

Na základe účinku rozdeľujeme liečivá používané v liečbe ochorenia COVID-19 na tri základné skupiny.

1. liečivá s antivirotickým účinkom – **antivirotiká**
2. liečivá s imunomodulačným účinkom – **imunomodulancia**
3. **monoklonálne protilátky**
4. **symptomatická** liečba

1) Antivirotiká: Antivirotiká predstavujú skupinu liečiv, ktoré blokuje vírusovú replikáciu na rôznej úrovni životného cyklu vírusu. Ich podanie je indikované vo včasných štádiách ochorenia, v ktorých prebieha aktívna vírusová replikácia. V prípade perorálnych antivirotik (molnupiravir, nirmatrelvir/ritonavir) je ich podanie indikované najneskôr do piatich dní od začiatku klinických príznakov, v prípade parenterálnych antivirotik (remdesivir) najneskôr do 7-10 dní.

Už od úplného začiatku pandémie sa záujem vedcov upriamoval na už v čase vzniku ochorenia známy inhibítor RNA polymerázy – remdesivir, ktorý sa v čase pred vypuknutím pandémie používal napr. na terapiu hemoragickej horúčky Ebola. Liečivo má však široké spektrum antivírusovej in vitro aktivity voči viacerým RNA vírusom, vrátane SARS-CoV-2.

1a) Remdesivir je monofosfátový prodrug, ktorý v organizme podlieha metabolizmu na aktívny analóg. Ten sa následne viaže na vírusovú RNA-dependentnú RNA polymerázu a inhibuje replikáciu vírusu prostredníctvom predčasného ukončenia transkripcie RNA.

Podáva sa **intravenózne** a je schválený na liečbu COVID-19 u dospelých a pediatrických pacientov vo veku ≥ 28 dní a s hmotnosťou ≥ 3 kg. Jeho použitie je indikované najmä u vysokorizikových, nehospitalizovaných pacientov s miernym až stredne závažným ochorením COVID-19 kedy sa má začať podávať do 7-10 dní od nástupu symptómov.

Remdesivir skracuje celkovú dobu do klinického zotavenia u hospitalizovaných pacientov (najmä tých, ktorí vyžadujú kyslík), avšak naopak nebol pozorovaný žiadny prínos u pacientov na umelej pľúcnej ventilácii, ECMO (extrakorporálna oxygenácia) alebo HFNC (vysokoprietoková nazálna oxygenácia). V porovnaní so štandardnou terapiou má remdesivir významný vplyv na zníženie rizika úmrtia alebo progresie do závažného stavu vyžadujúceho UPV u hospitalizovaných pacientov, ktorí vyžadovali kyslík. V súčasnosti má remdesivir výsledky poukazujúce na benefit v liečbe ochorenia COVID-19 a jeho použitie by sa malo zväziť u pacientov s ťažším priebehom ochorenia, najmä u tých ktorí vyžadujú oxygenoterapiu s nižším prietokom kyslíka a u vysokorizikových pacientov (nad 60 rokov, s BMI nad 35, s chronickými ochoreniami, na imunosupresívnej liečbe atď.), najneskôr do 7-10 dní od prvých príznakov ochorenia. Medzi najčastejšie nežiadúce účinky pozorované počas liečby remdesivirom patria gastrointestinálne ťažkosti v podobe hnačky, vracania a zvýšenie aminotransferáz v sére.

V priebehu ďalšieho vývoja pandémie vo svete sa pozornosť upriamila na ďalšie liečivá schopné blokovat životný cyklus vírusu po **perorálnom** podaní:

1b) Nirmatrelvir/ritonavir: V neskoršom období pandémie sa na trhu objavilo ďalšie, nové antivirotikum nirmatrelvir. Ide o perorálny, biologicky dostupný inhibítor vírusovej proteázy. Cieľovým miestom jeho účinku je SARS-CoV-2 vírusová proteáza Mpro, ktorá je nevyhnutná pre replikáciu vírusu - hrá hlavnú úlohu pri spracovaní proteínov ako aj v patogenéze vírusu. Nirmatrelvir preukázal antivírusovú aktivitu voči všetkým koronavírusom, o ktorých je známe, že dokážu vyvolať infekcie u ľudí.

Účinok nirmatrelviru je zvýšený (boostrovaný) prostredníctvom druhého, už dlhšie známeho inhibítora (HIV) proteázy - ritonaviru. Táto molekula je okrem iného aj silným inhibítorom cytochrómu P450 (CYP) 3A4. Pri liečbe HIV infekcie sa ritonavir používa na posilnenie účinku ďalších inhibítorov HIV proteázy (lopinaviru, darunaviru, atď.). V prípade infekcie vyvolanej vírusom SARS-CoV-2 vedie podávanie ritonaviru prostredníctvom inhibície cytochrómu P450 CYP 3A4, ktorý je mimo iného zodpovedný aj za metabolizmus nirmatrelviru, k predĺženiu jeho plazmatickej aktivity a účinku v ľudskom tele. Na dosiahnutie cieľového terapeutického efektu je teda potrebné súčasné podávanie oboch antivirotik.

V rámci analýzy prípadov infekcie COVID-19 menežovanej prostredníctvom kombinácie týchto antivirotik bol pozorovaný a popísaný tzv. **SARS-CoV-2 rebound fenomén** ako opätovný výskyt symptómov COVID-19 (resp. opätovná pozitivita testu, po jeho predchádzajúcej negativite) u niektorých pacientov, ktorí ukončili 5 dňovú liečbu nirmatrelvir/ritonavikom. Frekvencia, mechanizmus a klinické dôsledky vzniku tohto fenoménu sú nejasné. Opätovný výskyt symptómov ochorenia COVID-19 sa môže vyskytnúť aj u pacientov, ktorí takúto liečbu neužívali. Doteraz sa opätovný výskyt symptómov COVID-19 po spomínanej liečbe nespájal s progresiou do závažného stavu a obavy z rebound fenoménu by nemali byť dôvodom na vyhýbanie sa tejto liečbe.

Liekové interakcie: Súbežné užívanie kombinácie **nirmatrelvir/ritonaviru** a liečiv distribuovaných cez P-glykoproteín alebo liečiv metabolizovaných prevažne cytochrómom P450 CYP3A môže viesť ku klinicky rôzne **významným** liekovým interakciám. Pred podaním nirmatrelvir/ritonaviru je potrebné súbežne podávané liečivá, vrátane voľnopredajných liekov alebo rekreačných drog (napr. určité opioidy ako fentanyl), preskúmať z hľadiska ich potenciálu na vznik liekových interakcií.

Nasledujúce stratégie možno v praxi použiť na zvládnutie niektorých liekových interakcií s nirmatrelvir/ritonavikom:

- a) **Dočasné vysadenie interagujúcej medikácie** (napr. statínov) a opätovné začatie liečby 3 dni po poslednej dávke nirmatrelvir/ritonaviru (účinko ritonaviru pretrváva niekoľko dní).
- b) **Úprava dávkovania alebo sledovanie hladín.** Monitoring terapeutickkej hladiny liečiv často nie je možné uskutočniť v ambulantnom prostredí (v čase, keď sú pacienti potenciálne vysoko nákazliví), a preto si vyžaduje starostlivé vyhodnotenie pomeru rizika a prínosu nirmatrelvir/ritonaviru oproti alternatívnej liečbe COVID-19. Príklady liekov vyžadujúcich komplexné monitorovanie sú takrolimus alebo digoxín.

- c) **Zmena na alternatívnu liečbu - switch** (napr. klopidogrel za prasugrel, nové orálne koagulancia za nízkomolekulárny heparín).

Existujú určité liekové interakcie, pri ktorých sa nirmatrelvir/ritonavir neodporúča a je potrebné hľadať inú alternatívnu liečbu. Zastavenie komedikácie charakterizovanej úzkym terapeutickým indexom a dlhým polčasom rozpadu (napr. amiodarón) nezabráni liekovým interakciám. Silné indukory cytochrómu P450 CYP3A4 ako je rifampicín, antikonvulzíva a rastlinné produkty z ľubovníka bodkovaného budú pokračovať v indukcii aj niekoľko dní po ich vysadení a môžu znižovať koncentrácie nirmatrelvir/ritonaviru, čo môže potenciálne spôsobiť zlyhanie antivirotickej liečby.

1c) Molnupiravir: Antivirotikum molnupiravir bolo pôvodne vyvinuté na liečbu venezuelskej encefalitídy koní a neskôr, v období pred pandemiou, vstúpil do predklinických štúdií s chrípkou. Molekula predstavuje ribonukleozidový prekursor N-hydroxycytidínu (NHC), ktorý sa následne po perorálnom podaní intracelulárne fosforyluje na svoju trifosfátovú aktívnu formu. NHC-trifosfát vystupuje v procese replikácie ako syntetický nukleozid, ktorý je prostredníctvom vírusovej RNA polymerázy začlenený do vznikajúcej vírusovej RNA na miesto guanínu a adenínu. Jeho prítomnosť v reťazci RNA vedie ku kumulácii chýb, čo spôsobuje, že vírus nie je ďalej schopný replikácie a stráca infekčnosť.

Molnupiravir skraca dĺžku trvania klinických symptómov ochorenia a znižuje vírusovú nálož, čím znižuje riziko ďalšieho šírenia infekcie.

V súčasnosti predstavuje molnupiravir jednu z perorálnych alternatív v liečbe ochorenia COVID-19, ktorú je možné použiť najmä v špecifickej skupine rizikových pacientov, najneskôr do 5 dní od začiatku klinických príznakov. Jeho podanie je indikované najmä u rizikových pacientov, ktorí nemôžu dostať iné perorálne (nirmatrelvir/ritonavir) alebo parenterálne (remdesivir) antivirotikum z akéhokoľvek dôvodu (liekové interakcie, závažná hepatálna insuficiencia atď.)

Zhrnutie antivirotickej liečby - liekom voľby u **hospitalizovaných** pacientov, s vysokým rizikom progresie do závažného stavu, s rozvinutou pneumóniou vyžadujúcou nízkoprietokovú oxygenoterapiu (alebo bez pneumónie) je parenterálne podávaný remdesivir.

Perorálne antivirotiká poskytujú v súčasnosti najjednoduchšiu možnosť **ambulantnej** liečby ochorenia COVID-19. Súčasný údaje naznačujú, že majú vyššiu bariéru rozvoja rezistencie ako tá, ktorá sa pozoruje pri anti-spike monoklonálnych protilátkach.

Perorálnym liekom voľby ochorenia COVID-19 v ambulantných podmienkach je kombinácia nirmatrelvir/ritonavir. V prípade nemožnosti podávania uvedenej kombinácie z akéhokoľvek dôvodu najmä pre liekové interakcie, komorbidity s kontraindikáciou k podaniu nirmatrelvir/ritonaviru (ťažká renálna a hepatálna insuficiencia) atď. je indikované použitie molnupiraviru ako alternatívna a klinicky vhodná metóda liečby. Liečba perorálnymi antivirotikami musí byť iniciovaná najneskôr do 5 dní od začiatku klinických príznakov ochorenia a je indikovaná u pacientov bez pneumónie, ktorí nevyžadujú hospitalizáciu a majú vysoké riziko progresie ochorenia do závažného stavu.

2) Imunomodulačná liečba

U pacientov s ťažkým priebehom infekcie COVID-19 dochádza v priebehu ochorenia k rozvoju systémovej zápalovej reakcie (cytokínová búrka), ktorá vedie k poškodeniu pľúc a ďalším orgánovým komplikáciám. V indikovaných prípadoch je u týchto pacientov vhodné systémovo podať látky schopné modulať imunitné pochody napr. **kortikosteroidy**, najmä dexametazón. Jeho podanie je indikované najmä u pacientov, ktorí vyžadujú oxygenoterapiu v akejkoľvek forme. Prínos bol najzreteľnejší najmä u hospitalizovaných pacientov, ktorí boli mechanicky ventilovaní. Podanie dexametazónu by sa malo zvážiť aj u pacientov, ktorí oxygenoterapiu nevyžadujú, no došlo u nich k rozvoju vírusovej pneumónie. Anti-interleukín-6 receptorové monoklonálne protilátky - **tocilizumab** a **sarilumab** sú indikované na liečbu COVID-19 u hospitalizovaných dospelých, ktorí dostávajú systémové kortikosteroidy a vyžadujú doplnkový kyslík, neinvazívnu resp. mechanickú ventiláciu alebo extrakorporálnu membránovú oxygenáciu (ECMO).

Primárnym mechanizmom účinku inhibítorov Janusovej kinázy (**baricitinib**) je zabránenie fosforylácie kľúčových proteínov zapojených do prenosu signálu, ktorý postupne vedie k rozvoju zápalovej odpovede - cytokínovej búrky (napr. bunková odpoveď na prozápalové cytokíny ako je interleukín IL-6). Jeho použitie je indikované u hospitalizovaných pacientov, ktorí vyžadujú konvenčný alebo vysokoprietokový kyslík z nosovej kanyly, NIV alebo UPV. Svojím účinkom sú tieto liečivá schopné modulovať prehranú imunitnú odpoveď organizmu.

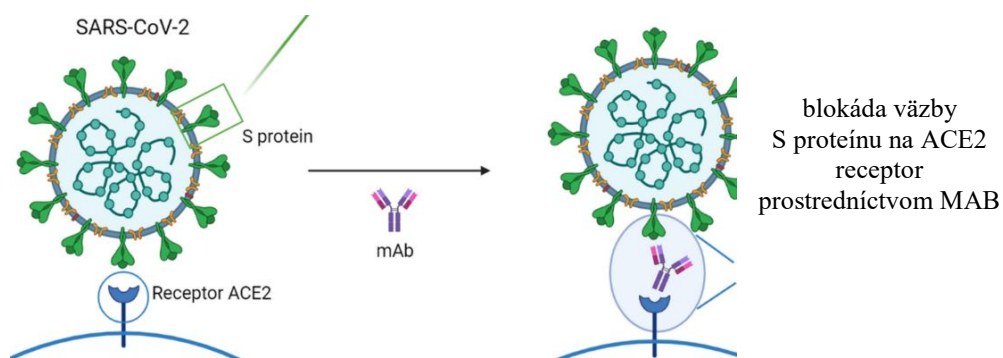
Infekcia SARS-CoV-2 spôsobuje v organizme poškodenie epitelu ciev, čo vedie k uvoľňovaniu ďalšieho z radu prozápalových cytokínov – IL 1. **Anakinra** je rekombinantný ľudský antagonist IL 1 receptora. Anakinru je možné použiť na liečbu ochorenia COVID-19 u hospitalizovaných dospelých pacientov, s potvrdeným vírusovým zápalom pľúc, ktorí vyžadujú oxygenterapiu.

3) Monoklonálne protilátky

Monoklonálne protilátky (MAB) boli v minulosti jedným zo základných terapeutických pilierov liečby ochorenia.

Cieľom podávania MAB je predísť progresii ochorenia ihneď po podaní a rovnako urýchliť zotavenie bez ohľadu na imunitný status pacienta. Podanie MAB je indikované najneskôr do 7-10 dní od začiatku príznakov ochorenia. Hlavným cieľom pôsobenia MAB je spikový proteín S, ktorý sa nachádza na povrchu vírusu. Skladá sa z dvoch základných podjednotiek - S1 podjednotka (receptor viažúca) je zodpovedná za väzbu na receptor ACE2 (vstupný receptor na cieľovej bunke), zatiaľ čo podjednotka S2 je zodpovedná za membránovú fúziu. Blokáda proteínu S (resp. S1 podjednotky) pomocou MAB vedie k zabráneniu vstupu vírusu do bunky (obrázok 12).

V súčasnosti je na liečbu COVID-19 schválených 7 monoklonálnych protilátok a ich kombinácií (tabuľka č. 10) – bamlavinimab, etesevimab, casirivimab, imdevimab, sotrovimab, cilgavimab a tixagevimab.



Obrázok 12 Schématické znázornenie pôsobenia MAB

Tabuľka 10 Prehľad MAB

monoklonálna protilátka	dávkovanie	účinnosť	pre-expozičná profylaxia	post-expozičná profylaxia
Bamlavinimab	700 mg i.v.	alpha	nie	áno
Bamlavinimab + etesevimab	700 mg i.v. + 1400 mg i.v.	alpha, beta, gamma, delta	nie	áno
Casirivimab + imdevimab	600 mg + 600 mg i.v.	alpha, beta, gamma, delta	nie	áno

Sotrovimab	500 mg i.v.	alpha, beta, gamma, delta, omicron	nie	nie
Tixagevimab a cilgavimab	150 mg + 150 mg i.m.	alpha, beta, gamma, delta, omicron	áno	nie

Indikácie na liečbu MAB: Podanie MAB je indikované u pacientov s potvrdeným ochorením COVID-19, ktorí majú vysoké riziko ťažkého priebehu ochorenia. Sú to najmä pacienti starší ako 65 rokov, obézni pacienti (BMI viac ako 35), pacienti s renálnym zlyhaním (CKD G3 – G5) vrátane pacientov na hemodialýze a pacientov s nefrotickým syndrómom, pacienti s chronickým ochorením pečene v štádiu cirhózy alebo pokročilej fibrózy a prejavmi hepatálnej insuficiencie, pacienti s chronickým srdcovocievnyim ochorením v štádiu srdcového zlyhávania alebo s významnou kardiálnou dekompenzáciou v minulosti, pacienti s artériovou hypertenziou v štádiu pokročilých orgánových komplikácií, pacienti s chronickým ochorením pľúc s chronickou respiračnou insuficienciou a s exacerbáciami vyžadujúcimi hospitalizáciu v minulosti, pacienti s diabetes mellitus 1. alebo 2. typu s pokročilými chronickými komplikáciami, pacienti s ťažkou formou Parkinsonovej choroby a inými neurologickými ochoreniami s rizikom respiračného zlyhania pri ochorení COVID-19, imunokompromitovaní pacienti so závažnou poruchou imunity na základe rozhodnutia lekára, pacienti s rôznymi druhmi klinicky významných porúch imunitných mechanizmov napr. pacienti s Downovým syndrómom a obezitou alebo inou vrodenuou chybou asociovanou s Downovým syndrómom, pacienti na aktívnej hematoonkologickej liečbe a po orgánových transplantáciách, alebo po transplantáciách krvotvorných buniek, pacienti so zle kontrolovanou infekciou HIV alebo na imunosupresívnej liečbe.

3a) Bamlavinimab (LY-CoV555): Prvou humánnou MAB, ktorá je zameraná na S1 podjednotku koronavírusu a súčasne prvá MAB, ktorej podanie bolo schválené na klinické použitie je bamlavinimab. Najlepšie terapeutické výsledky dosiahol pri použití u pacientov infikovaných alfa variantom SARS-CoV-2 vírusu (B.1.1.7). Vplyvom mutácie E484 v genóme koronavírusu došlo k strate účinnosti samotného bamlavinimabu na ostatné mutované varianty vírusu - B.1.351 (Beta), P.1 (Gamma) a B.1.617.2 (Delta). Rezistencia mutovaných koronavírusov na bamlavinimab viedla k zrušeniu jeho používania na liečbu COVID-19 v monoterapii.

3b) Bamlavinimab a etesevimab (CB6, JS016, LY-CoV016): Etesevimab bol identifikovaný u pacientov v rekonvalescencii po prekonaní ochorenia COVID-19. Cieľovým miestom účinku je epitop na receptor viažucej podjednotke S1 proteínu. Kombinácia bamlavinimabu s etesevimabom výrazne znížila počet hospitalizácií a úmrtí u vysokorizikových pacientov, ktorým bol diagnostikovaný COVID-19. Podávanie kombinácie bamlavinimab spolu s etesevimabom je indikované na liečbu pacientov s miernym až stredne ťažkým priebehom ochorenia COVID-19, ktorí majú vysoké riziko progresie do závažného stavu. Kombinácia týchto MAB má zachovanú neutralizačnú schopnosť voči variantom B.1.1.7 (Alfa), B.1.351 (Beta), P.1 (Gamma) a B.1.617.2 (Delta).

3c) Casirivimab a imdevimab (REGN-COV2): Casirivimab a imdevimab je kombinácia dvoch monoklonálnych protilátok, ktoré sa viažu na rôzne epitopy receptor viažucej podjednotky S1 proteínu, no boli identifikované rôznymi metódami. Kombinovaná liečba casirivimabom a imdevimabom znižuje riziko hospitalizácie a smrti v súvislosti s COVID-19 o 70 % u nehospitalizovaných pacientov. U asymptomatických pacientov znižuje podanie tejto kombinácie riziko progresie na symptomatický COVID-19 o 31 %. Táto kombinácia je plne účinná voči variantu B.1.1.7 (Alfa). Neutralizačná aktivita casirivimabu a imdevimabu je zachovaná (avšak len pri súčasnom podávaní) a vykazuje terapeutickú účinnosť aj voči variantom B.1.351 (Beta), P.1 (Gamma) a B.1.617.2 (Delta).

3d) Sotrovimab: Rekombinantná humánna monoklonálna protilátka sotrovimab bola po prvýkrát identifikovaná v roku 2003 u pacienta, ktorý prekonal SARS-CoV infekciu. Cieľovým miestom pôsobenia je epitop na receptor viažúcej podjednotke S1 proteínu, ktorá je rovnaká u oboch vírusov. Indikovaný je u pacientov s miernym až stredne závažným priebehom ochorenia. Najväčšou výhodou tejto MAB je účinnosť na všetky vyššie spomínané varianty koronavírusu, vrátane niektorých subtypov variantu Omikron .

3e) Tixagevimab a cilgavimab (AZD7442): Táto kombinácia dvoch, pôvodne ľudských MAB, izolovaných od pacientov v rekonvalescencii po prekonaní SARS-CoV-2 infekcie sa viaže na dva odlišné a neprekrývajúce sa epitopy na receptor viažucej podjednotke S1 proteínu. Pôvodne izolované MAB boli následne metódami génového inžinierstva mierne pozmenené. Cieľom zmeny bolo vytvoriť dlhodobu pôsobiacu molekulu - protilátku triedy IgG. Výsledným produktom boli monoklonálne protilátky, ktorých jedna dávka preukázateľne poskytuje ochranu pred COVID-19 na 6 resp. 12 mesiacov. U pacientov, ktorí boli vystavení vírusu SARS-CoV-2 sa po podaní tejto kombinácie znížilo riziko vzniku symptomatického ochorenia COVID-19.

Použitie monoklonálnych protilátok tixagevimab a cilgavimab bol schválené na preexpozíciu profylaxiu u pacientov, ktorí nemôžu byť očkovaní proti COVID-19 z dôvodu závažnej alergickej reakcie alebo imunodeficiencie (primárnej alebo sekundárnej), ktorá spôsobuje poruchu tvorby protilátok po vakcinácii – napr. pokročilá alebo neliečená infekcia HIV, transplantácia hematopoetických buniek počas predchádzajúcich 2 rokov, aktívna liečba solídneho nádoru alebo hematologickej malignity, užívanie imunosupresívnej liečby po transplantácii orgánu, aktívna liečba inými imunosupresívami resp. imunomodulanciami (napr. vysoké dávky kortikosteroidov). Podanie u indikovaných pacientov preukázateľne znižuje výskyt symptomatického ochorenia COVID-19 počas 6 mesiacov od podania.

Tabuľka 11 Liečba COVID-19 - zhrnutie

Liečivo	Mechanizmus účinku	Použitie
Liečivá používané v replikačnej fáze ochorenia		
Remdesivir	inhibícia RNA-polymerázy	do 7-10 dní
Nirmatrelvir/ritonavir	inhibícia vírusovej proteázy	do 5 dní (bez pneumónie)
Molnupiravir	syntetický nukleozid – falošná báza	
MAB	blokáda väzby S proteínu na ACE2 receptor	
Liečivá používané na ovplyvnenie cytokínovej búrky		
Dexametazón	imunosupresia – tlmenie cytokínovej búrky	pneumónia s hyposaturáciou
Baricitinib	inhibitor Janusovej kinázy	
Tocilizumab	antagonista receptora IL - 6	
Anakinra	antagonista receptora IL - 1	

4) Podporná a symptomatická liečba

Rôznorodá skupina liečiv v praxi používaná na ovplyvnenie symptómov ochorenia COVID-19 má v liečbe zásadné miesto. Najčastejšie ide o antipyretiká (paracetamol, ibuprofén, diklofenak, metamizol a i.), antitusiká (kodeín), bronchodilatanciá (etofylín, teofylín a i.), analgetiká, mukolytiká (ambroxol, N-acetyl-cysteín) atď. Do skupiny podporných liečiv radíme aj vitamíny A, B, C, D, zinok, selén, inozín pranobex a azoximed bromid. Rovnako dôležitá aj prevencia tromboembolickej choroby najčastejšie prostredníctvom nízkomolekulárneho heparínu.

Oxygenoterapia: Dôležitou súčasťou liečby hospitalizovaných pacientov s vírusovou pneumóniou a hyposaturáciou ($SpO_2 \leq 92\%$) je doplnkové podávanie kyslíka, ktorého cieľom je u pacienta zmierniť subjektívne a objektívne prejavy dyspnoe a zvýšiť saturáciu kyslíka nad úroveň 92%. Na dosiahnutie

cieľových hodnôt saturácie sa v praxi najčastejšie využívajú kyslíkové okuliare (prietok do 6 l/min), prípadne Venturiho kyslíková maska (prietok od 6-15 l/min). Pacienti, u ktorých progreduje respiračná insuficiencia a pretrváva hyposaturácia aj napriek liečbe by mali byť okamžite identifikovaní a kyslíková liečba by u nich mala byť eskalovaná. Do úvahy prichádza vysokoprietoková oxygenoterapia prostredníctvom nazálnej kanyly (z angl. High Flow Nasal Canula – HFNC) alebo umelá pľúcna ventilácia.

HFNC je technika, ktorej základom je podávať pacientovi adekvátne zahriatu a zvlhčenú zmes kyslíka a vzduchu vysokou prietokovou rýchlosťou (60-80 l/min). Zariadenie pozostáva z generátora prúdenia, zmiešavača vzduchu a kyslíka a zvlhčovača, ktorý zvlhčuje zmes plynov pri teplotách medzi 31-37°C (prispôsobené pohodliu pacienta). Zmes plynov sa pacientovi podáva cez nosovú kanylu. Výhodou HFNC je, že nevyžaduje invazívne monitorovanie, môže byť použitá a obsluhovaná aj mimo JIS, pacienti napojení na HFNC nepotrebujú takú intenzívnu ošetrovateľskú starostlivosť ako pri invazívnej ventilácii - u niektorých pacientov je teda vhodnejšou alternatívou k mechanickej ventilácii, je relatívne dobre tolerovaná a umožňuje pacientovi (podľa stavu) vykonávať základné denné úkony samostatne. HFNC je indikovaná u pacientov, u ktorých dochádza k progresii hypoxemickej respiračnej insuficiencie aj napriek maximálne vyťaženej liečbe konvenčnou oxygenoterapiou (15 l/min). Použitie HFNC je kontraindikované u pacientov s hyperkapniou (napr. pri exacerbácií chronickej obštrukčnej choroby pľúc) a u hemodynamicky nestabilných pacientov. U pacientov, ktorých nedochádza ani pomocou HFNC zlepšeniu klinického stavu a nárastu saturácie je nutná napojenie na umelú pľúcnu ventiláciu.

Prevenia: Preventívne opatrenia zamerané na zabránenie šírenia infekcie COVID-19 je možné realizovať viacerými spôsobmi. Ak je potvrdený komunitný prenos ochorenia je dôležité dodržiavať sociálny odstup, najmä vyhýbať sa miestam s vysokou koncentráciou ľudí, dodržiavať bezpečnostnú vzdialenosť aspoň 2 metre a v interiéroch používať ochranné masky. Obzvlášť dôležité je vyhnúť sa úzkemu kontaktu s ľuďmi vykazujúcimi príznaky vírusovej infekcie. Na zabránenie prenosu sa odporúčajú aj ďalšie všeobecné opatrenia ako je dôkladné umývanie rúk, s použitím dezinfekčného prostriedku, ktorý obsahuje najmenej 60% alkoholu, zakrývanie úst a nosa pri kašli a kýchaní, zabránenie kontaktu rúk s tvárou (najmä okolie očí, nosa a úst). Nevyhnutná je takisto dezinfekcia predmetov a povrchov, ktorých sa často ľudia dotýkajú a takisto zaistenie dostatočného vetrania vnútorných priestorov. Vhodné je obmedziť cestovanie mimo Slovenskú republiku, najmä do krajín s horšou epidemiologickou situáciou, len na nevyhnutné prípady.

Vakcinácia: Očkovanie je najefektívnejším spôsobom prevencie proti ochoreniu COVID-19. Vakcíny používané na prevenciu ochorenia sa delia na 4 základné skupiny:

1. **vakcíny obsahujúce celý vírus** - BBIBP-CorV (Sinopharm, Čína), CoronaVac (Sinovac, Čína)
2. **subjednotkové vakcíny** - ZF2001 (Anhui Zhifei Longcom, Čína) NVX-CoV2373 (Novavax, USA)
3. **vektorové vakcíny** - Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson), AZD1222 (Oxford/AstraZeneca), Sputnik V (RDIF, Rusko), d5 -nCoV (CanSino Biologics, Čína)
4. **génové vakcíny** - mRNA-1273 (Moderna), BNT162b2 (Pfizer/BioNTech), ZyCoV-D (Cadila Healthcare, India)

Vakcíny obsahujúce celý vírus zahŕňajú vakcíny inaktivované a živé oslabené (atenuované). Inaktivovaná vakcína je vakcína obsahujúca vírusové častice, ktoré boli pestované na rôznych živých kultúrach a vírusy boli následne usmrtené (nie sú schopné vyvolať ochorenie). Na rozdiel inaktivovaných vakcín obsahujú živé atenuované vakcíny stále živé vírusy, ktoré však boli rôznym spôsobom oslabené, čo zabraňuje získaniu infekcie prostredníctvom očkovania. Imunogénny obsah celovírusových vakcín vyvoláva imunitnú odpoveď, ktorej dominuje najmä humorálna imunita sprostredkovaná protilátkami. Celovírusové vakcíny majú vysoký bezpečnostný profil, na vytvorenie dostatočnej ochrany je potrebné viacnásobné preočkovanie, živé vakcíny zase nie sú vhodné pre imunokompromitovaných pacientov.

Podjednotkové vakcíny obsahujú iba vybrané antigénne časti vírusu ako sú najmä rôzne povrchové (Spike) alebo štrukturálne proteíny. Vzhľadom na to, že podjednotkové vakcíny neobsahujú živé vírusy sú bezpečnejšie a stabilnejšie ako vakcíny obsahujúce celé vírusy. Okrem toho sú podjednotkové vakcíny vhodné aj pre imunokompromitovaných pacientov.

Vektorové vakcíny využívajú modifikovanú verziu určitého vírusu (najčastejšie ľudské adenovírusy sérotypu 5), ktorý funguje ako vektor na prenos genetického materiálu, ktorý kóduje cieľový antigén iného infekčného agens do hostiteľských buniek príjemcu. Vektorové vakcíny nespôsobujú infekciu ani vírusom použitým ako vektor, ani zdrojom antigénu. Transportovaný genetický materiál umožňuje v cieľových bunkách expresiu antigénu a je schopný vyvolať silnú cytotoxickú T-bunkovú odpoveď (na rozdiel od podjednotkových vakcín, ktoré vyvolávajú humorálnu imunitu).

Génové vakcíny zavádzajú do buniek špecifickú sekvenciu DNA alebo mRNA, ktorá kóduje špecifický antigén (Spike proteín). Po expresii v hostiteľských bunkách dochádza k imunitnej odpovedi hostiteľa (bunkovej aj humorálnej) voči antigénnemu proteínu.

4. HIV a AIDS

prof.MUDr.Jarčuška Pavol, PhD., MUDr.Zahornacký Ondrej, PhD.

Úvod: Ochorenie vyvolané vírusom HIV (z angl. Human Immunodeficiency Virus, vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti) predstavuje jednu z najväčších tragédií ľudstva, no zároveň je jednou z jeho najväčších úspechov v oblasti vedy a výskumu. Čo bolo v 80-tych a 90-tych rokoch minulého storočia nepredstaviteľné, a síce premeniť závažné, smrteľné imunokompromitujúce ochorenie na chronickú infekciu s prakticky normálnym osobným a vzťahovým životom sa v dnešných časoch stalo realitou.

Historické míľniky:

- **5. júna 1981** popísal americký lekár Michael Gottlieb 5 prípadov pneumónie vyvolanej *Pneumocystis carinii* (teraz *P. jirovecii*) u predtým zdravých, homosexuálnych mužov. Spoločným znakom týchto pacientov bol závažný deficit bunkovej imunity.
- **1984** - francúzski výskumníci na jednej strane (tím prof. Montagniera) a americkí výskumníci na strane druhej (tím dr. Galla) izolovali vírus, ktorý nazvali HTLV-III (USA) resp. LAV (Francúzsko), neskôr nazvaný ako vírus HIV, ktorý bol označený za príčinu tohto deficitu nazvaného syndróm získanej imunodeficiencie (z ang. Acquired Immune Deficiency Syndrome - AIDS).
- za jedného zo spoluobjaviteľov vírusu HIV je považovaný aj Slovák (absolvent LF Univerzity Komenského) **prof. Mikuláš Popovič**, ktorý pracoval v tíme v dr. Galla a v minulosti na Ústave preventívnej a klinickej medicíny v Bratislave
- nález umožnil o mesiac neskôr odhaliť prítomnosť protilátok proti HIV vírusu prostredníctvom serologických testov (1985 – začiatok klinického využívania testov)
- **1987** bol trh uvedený prvý antiretrovírusový liek zidovudín s kapacitou čiastočne a dočasne inhibovať replikáciu HIV, pacienti dostávajúci túto liečbu mali výrazne dlhšie prežívania (rozdiel bol ale len v mesiacoch)
- **1994** - štúdia 076 ako prvá preukázala, že účinná antiretrovírusová liečba (ART) bola schopná zabrániť vertikálnemu prenosu HIV u tehotných žien
- **1996** - režim troch ART liekov - dva nukleozidové analógy a jeden proteázový inhibítor bol schopný trvalo inhibovať replikáciu HIV – začiatok éry vysokoaktívnej antiretrovírusovej liečby (z angl. Highly Active Antiretroviral therapy – HAART) a aspoň čiastočne obnoviť imunitu podľa hodnotenia počtu CD4+ T lymfocytov (a HIV RNA)
- **2005** prvý vedecký dôkaz o preventívnej účinnosti ART na sexuálny prenos HIV u sérodiskordantných (anti-HIV +/-) heterosexuálnych párov
- **2007** – prvé preparáty obsahujúce tri antiretrovírotiká v jednej tablete, užívané jedenkrát denne (z angl. single tablet regimen – STR)
- **2012** bolo schválené užívanie dvojkombinácie antiretrovírotík u HIV negatívnych pacientov vo vysokom riziku nákazy ako preexpozíčná profylaxia (PrEP), čo viedlo k výraznému zníženiu výskytu nových infekcií HIV v mestách alebo krajinách, kde bolo jeho použitie povolené
- **2016/2019** – výsledky štúdií PARTNER 1 a 2 potvrdili nemožnosť sexuálneho prenosu HIV z infikovaného jedinca liečeného ART, ktorý má nedetekovateľnú vírusovú nálož na iné HIV negatívne osoby (nedetovateľný = neprenositeľný, U=U – undetectable = untransmittable)

Etiológia: Vírus HIV patrí do čeľade *Retroviridae* (podčeľade *Orthoretrovirinae*) do rodu *Lentivirus*. Na základe genetických vlastností a rozdielov vo vírusových antigénoch rozlišujeme 2 typy HIV vírusu - HIV-1 a HIV-2. Epidemiologické a fylogenetické analýzy, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii, naznačujú, že vírus HIV bol zavlečený do ľudskej populácie okolo roku 1920 – 1940 a vyvinul sa z vírusov imunitnej nedostatočnosti primátov (SIV). HIV má priemer približne 100 nm. Virión je zložený z lipidového obalu, v ktorom je ukotvený trimérny transmembránový glykoproteín **gp41**, na ktorý je napojený povrchový glykoproteín **gp120**. Tieto dva vírusové proteíny sú zodpovedné rozpoznanie a fúziu vírusu s CD4+ receptom na cieľových bunkách. Pod obalom je matricový proteín p17, jadrové proteíny p24 a p6 a

nukleokapsidový proteín p7. Genóm vírusu HIV pozostáva z dvoch identických jednovláknových molekúl RNA, ktoré sú uzavreté v jadre vírusovej častice spolu s enzýmami ako proteáza, integráza a reverzná transkriptáza. Genóm HIV vo všeobecnosti obsahuje tri hlavné gény: **gag**, **pol** a **env**. Tieto gény kódujú hlavné štrukturálne a funkčné zložky vírusu HIV, vrátane obalových proteínov a enzýmov.

Epidemiológia: HIV infekcia zostáva aj naďalej hlavným globálnym problémom verejného zdravia. Celosvetovo prebiehajúca pandémia HIV si doteraz vyžiadala 40,4 milióna obetí. Odhaduje sa, že na konci roku 2022 žilo na svete asi 39,0 miliónov ľudí s HIV, z ktorých až dve tretiny žijú v subsaharskej a rovníkovej Afrike.

Slovensko patrí ku krajinám s relatívne nízkym výskytom HIV infekcie, avšak každoročne počet nakazených rastie (ročne približne 70-100 nových prípadov). Počet pacientov na Slovensku sa odhaduje na približne 1400.

HIV infekcia patrí medzi sexuálne prenosné ochorenia, pričom za infekčné tekutiny považujeme najmä semeno, krv (aj menštruačná), vaginálny sekrét a materské mlieko. Sliny obsahujú len minimálne množstvo vírusu, ktorý je inaktivovaný slinnou amylázou, preto sa ochorenie nešíri bozkávaním.

Za majoritný spôsob prenosu infekcie sa považuje nechránený sexuálny styk (análny, vaginálny), pri ktorom dochádza k prechodu vírusu cez slizničnú bariéru vagíny, vulvy, penisu a konečníka. Riziko infekcie počas pohlavného styku sa značne zvyšuje ak má jeden alebo obaja z partnerov súčasne pridružené aj iné sexuálne prenosné ochorenie (napr. herpes genitalis) alebo pri sexuálnom kontakte s partnerom, ktorý má veľmi vysokú vírusovú nálož (HIV RNA). Za najrizikovejší sa považuje najmä nechránený (akceptorový) análny sexuálny styk u mužov majúcich sex s mužmi (MSM) z dôvodu vzniku mikrotráum na sliznici recta. Celosvetovo sa však dominuje heterosexuálny spôsob prenosu HIV. Prenos HIV je možný z muža na muža, z muža na ženu a zo ženy na muža. Prenos zo ženy na ženu zostáva extrémne zriedkavý. Orálny prenos HIV prostredníctvom orálno-genitálnych alebo orálno-análnych sexuálnych praktík je zriedkavý, avšak prítomnosť erózií, vredov alebo zápalov s krvácaním v dutine ústnej (gingivitída alebo paradentóza) zvyšuje riziko prenosu HIV.

Prenos infekcie z matky na dieťa predstavuje v súčasnosti jeden z najzávažnejších epidemiologických problémov šírenia HIV. K nákaze dieťaťa dochádza buď transplacentárne (20-25%), perinatálne (35-50%) v čase pôrodu (prechodom cez pôrodné cesty) alebo postnatálne prostredníctvom dojčenia (25-45%). Miera rizika prenosu je okolo **25-30%**. Vyšetrenie anti-HIV protilátok je súčasťou povinného screeningu v gravidite. Vysoké riziko infekcie novorodenca je možné znížiť prostredníctvom rôznych intervencií ako je napríklad skorá iniciácia a užívanie neteratogénnej antiretrovírusovej liečby počas gravidity, vedenie pôrodu cisárskym rezom, zákaz dojčenia a podávanie antiretrovirov dieťaťu v popôrodnom období (zidovudín v sirupovej forme). Všetky tieto intervencie vedú k zníženiu miery rizika infekcie na 1 - 2%. V prípade známej HIV positivity, s virologicky a imunologicky kontrolovanou infekciou (dlhodobo nedetekovateľná vírusová nálož, normálny počet CD4+ T lymfocytov) je riziko prenosu infekcie oveľa nižšie a je možné viesť pôrod aj per vias naturales a v niektorých prípadoch povoliť dojčenie.

Priamy kontakt s infikovanou krvou v skupine intravenózných narkomanov, ktorí zdieľajú spoločnú ihlu počas injekčnej aplikácie drog sa považuje za jeden z najrizikovejších. Prenos HIV infekcie prostredníctvom krvných derivátov sa v dnešnej dobe vyskytuje len sporadicky, dôvodom je kontrola a testovanie darcov krvi. Prenos infekcie počas realizácie piercingu či tetovania je v literatúre spomínaný, no nepovažuje sa za majoritný. Profesionálna nákaza hrozí zdravotníckym pracovníkom, ktorí poskytujú zdravotnú starostlivosť jednak HIV pozitívnym pacientom, ale aj pacientom s nepoznanou HIV infekciou najmä pri poranení sa odberovou ihlou počas odberu krvi prípadne počas operácie atď. Riziko prenosu infekcie sa líši v závislosti od cesty prenosu (tabuľka č. 12).

Tabuľka 12 Riziko nákazy HIV

Rizikový kontakt	Riziko nákazy na 10 000 expozícií
Transfúzia krvi	9000 (90%)
Intravenózne narkomani, zdieľanie ihly	67 (0,67%)
Receptívny análny styk – akceptorový	60 (0,6%)
Poranenie ihlou	30 (0,3%)
Receptívny vaginálny styk	10 (0,1%)
Inzerčný análny styk	6-7 (0,6-0,7%)
Inzerčný vaginálny styk	5 (0,5)

Patogenéza a životný cyklus HIV: Vírus HIV primárne napáda bunky imunitného systému, na povrchu ktorých sa nachádza receptor CD4+. Infekcia hostiteľskej CD4+ bunky vedie po určitom čase prostredníctvom priameho aj nepriameho vplyvu vírusovej replikácie (oxidačný stres, apoptóza, deštrukcia pomocou cytotoxických T lymfocytov, atď.) k jej zániku. Kľúčovú úlohu v patogenéze infekcie HIV zohrávajú najmä CD4+ T lymfocyty. Ich postupný úbytok v priebehu dlhého časového obdobia vyúsťuje do zlyhania imunitných mechanizmov, čo sa klinicky prejaví rozvojom rôznych oportúnnych infekcií, ktoré bez liečby vedú k smrti pacienta v terminálnom štádiu HIV infekcie nazývanej AIDS. CD4+ receptor však nie je špecifický len pre CD4+ T lymfocyty, ale nachádza sa aj na povrchu iných buniek ako sú mikrogliové bunky CNS, astrocyty, oligodendrocyty, Kupferové bunky pečene, synoviálne bunky atď. Tieto bunky sú rovnako v rámci HIV infekcie vírusom poškodzované.

Patogenéza HIV infekcie doposiaľ nie je úplne objasnená, je možné ju jednoducho rozdeliť na dve základné fázy:

- **Skoré štádium** - medzi vstupom vírusu do hostiteľskej bunky a integráciou do jej genómu
- **Neskoré štádium** - od integrácie do genómu hostiteľskej bunky po plnú replikáciu vírusu

Životný cyklus HIV vírusu prebieha v 6 fázach:

1. **Väzba a fúzia s hostiteľskou CD4+ bunkou:** Vírus sa na CD4+ receptor viaže pomocou glykoproteínu gp120. Po naviazaní dochádza k aktivácii koreceptorov CCR5 a CXCR4, čo vedie k dokončeniu fúzie. Väzba gp120 na CD4+ receptor a aktivácia koreceptorov vedie k vzniku konfirmačných zmien a následne k vytvoreniu tzv. fúzneho komplexu. Po fúzii s hostiteľskou bunkou dochádza k uvoľneniu vírusovej RNA do cytoplazmy CD4+ bunky. Jedinice, ktoré neexprimujú CCR5 koreceptor sú prirodzene imúnne voči HIV vírusu.
2. **Reverzná transkripcia:** Jednovláknová vírusová RNA sa pred integráciou do hostiteľského genómu (DNA) musí prepísať do dvojvláknovej DNA v procese nazývanom reverzná transkripcia, ktorý riadi vírusový enzým reverzná transkriptáza.
3. **Integrácia:** Po prepise vírusovej RNA do DNA môže byť vírusová DNA začlenená do jadra CD4+ bunky. Tento proces riadi vírusový enzým integráza, ktorý okrem integrácie vírusovej DNA riadi aj jej transport z cytoplazmy do jadra.
4. **Replikácia:** Integrovaná vírusová DNA iniciuje v bunke syntézu HIV proteínov (proteosyntéza), ktoré sú nevyhnutne potrebné na stavbu nových viriónov. V procese transkripcie dochádza k vytvoreniu nového reťazca vírusovej RNA.
5. **Zhromažďovanie:** Infikovaná CD4+ bunka vytvorí potrebné stavebné jednotky pre tvorbu nových HIV častíc. Vírusový genetický materiál (vo forme RNA) a vírusové proteíny sa následne zoskupujú v jednej oblasti blízko bunkovej membrány, kde sa začnú spájať a vytvárať nezrelé vírusové častice.
6. **Maturácia (dozrievanie):** V tomto procese dochádza k úprave nezrelých viriónov a k spracovaniu vírusových proteínov prostredníctvom vírusového enzýmu proteáza, ktorý štiepi jednotlivé vírusové proteíny na menšie funkčné podjednotky. Tento proces vedie k vytvoreniu zrelej viriónov, ktoré je pripravený po uvoľnení infikovať ďalšie bunky.

Patogenéza infekcie HIV je v podstate boj medzi replikáciou vírusu HIV a imunitnými odpoveďami pacienta prostredníctvom reakcií sprostredkovaných bunkami a imunitou. Výsledkom deštrukcie CD4+ T lymfocytov je zlyhanie ich ďalšej produkcie a imunitná supresia. Hostiteľské bunky infikované vírusom HIV majú skrátenú životnosť v dôsledku toho, že vírus ich používa ako „továreň“ na výrobu nových HIV viriónov.

Veľmi dôležité je poznamenať, že CD4+ receptor sa nenachádza len na CD4+ T lymfocytoch ale exprimujú ho aj ďalšie spomínané bunky, ktoré HIV vírus napáda.

Klinický obraz: Klinická manifestácia ochorenia je vzhľadom na patogenézu a postihnutie všetkých CD4+ buniek mimoriadne pestrá. Dôležité je však poznamenať, že ochorenie prebieha pomerne dlhú dobu asymptomaticky prípadne s miernymi nešpecifickými príznakmi – latentná fáza infekcie (7-10 rokov) – doba od akvizície infekcie po rozvoj prvých príznakov spojených so zlyhávaním imunitných mechanizmov. Avšak klinické prejavy neliečeného AIDS sa môžu prejavíť aj za menej ako dva roky alebo oveľa neskôr, za viac ako 10 rokov. Asi 10 % neliečených osôb progreduje do AIDS za približne 5 rokov, asi 5 % pacientov nedosiahne AIDS ani po 10 rokoch neliečenej infekcie.

Podľa klasifikácie WHO delíme klinický priebeh HIV infekcie na:

Akútny retrovírusový syndróm – primárna HIV infekcia: Akútna symptomatická HIV infekcia sa klinicky prejavuje skupinou príznakov, ktoré nazývame akútny retrovírusový syndróm (ARS). Symptómy ARS sú väčšinou mierne a odoznejú spontánne, aj bez liečby, prípadne môže ARS prebiehať úplne asymptomaticky (asi 10% prípadov). Prvé príznaky sa objavujú väčšinou 2 až 4 týždne po akvizícii infekcie v korelácii s vrcholom virémie a trvajú zvyčajne 2 týždne. Príznaky ARS sú podobné chrípke (flu like) - horúčka, slabosť, únava, lymfadenopátia, nočné potenie, myalgie, artralgie, nauzea, vomitus a bolesti hlavy. Objaviť sa môžu aj klinické príznaky podobné infekčnej mononukleóze (mononucleosis-like syndróm) v podobe krčnej lymfadenitídy, tonzilitídy či tonzilofaryngitídy. Pridružiť sa môže aj makulopapulózny exantém, ktorý prevláda na hrudníku a tvári, ale často postihuje aj dlane a chodidlá a nápadne sa podobá na toxoalergický exantém pri infekčnej mononukleóze (po podaní aminopenicilínov). V dutine ústnej sa môžu objaviť rôzne vredové lézie, prípadne môže ARS prebiehať aj pod obrazom aseptické meningitídy. Niektoré ARS majú závažnejší priebeh, s výrazným poklesom CD4+ T lymfocytov, čo vedie k rozvoju oportúnnych infekcií najmä orofaryngeálnej alebo ezofageálnej kandidózy a i. Počas ARS dochádza k masívnej replikácii vírusu HIV, v krvi sú detegované **vysoké počty kópii HIV RNA** a súčasne dochádza k ťažkému ale prechodnému **poklesu** CD4+ lymfocytov. V tomto období býva diagnostika ochorenia pomocou screeningových metód (anti-HIV protilátky) problematická, nakoľko ich detekovateľný titer sa v sére vytvára najskôr za 2-3 týždne po akvizícii infekcie – tzv. sérologické okno, čo vedie pri skorom odbere k falošnej negativite sérologických testov. Pri podozrení na infekciu HIV a negatívnom výsledku sérologického vyšetrenia je v tomto štádiu vhodné realizovať buď PCR vyšetrenie alebo sérologické vyšetrenie zopakovať s odstupom času (aspoň 2 týždne).

Klinické štádium 1: Toto štádium HIV infekcie je podľa klasifikácie WHO charakterizované ako **asymptomatická** fáza ochorenia. V tejto fáze môže byť jediným klinickým prejavom ochorenia **periférna, generalizovaná lymfadenopátia (PGL)** na 3 resp. viacerých miestach pretrvávajúca dlhšie ako 3 mesiace, ktorá sa väčšinou objavuje na konci tohto štádia.

Klinické štádium 2: Charakterizované je miernou, inak nevysvetliteľnou stratou hmotnosti (približne 10%), časté sú recidivujúce infekcie horných dýchacích ciest (otitídy, faryngitídy, sinusitídy, angíny atď.), herpes zoster, angulárna cheilitída, rekurentné vredové lézie v ústnej dutine, papulárne svrbivé lézie na koži, seboroická dermatitída, mykotické infekcie nechtov atď.

Klinické štádium 3: Pre klinické štádium 3 je typická výraznejšia, nevysvetliteľná strata hmotnosti o viac ako 10%, viac ako mesiac trvajúce hnačky a teploty nad 37,6°C bez objasňujúcej inej príčiny, perzistujúci chronický soor v ústnej dutine, vlasatá leukoplakia jazyka, TBC pľúc, ťažké bakteriálne infekcie ako meningitída, sepsa, artritída, osteomyelitída, akútna nekrotizujúca stomatitída resp. gingivitída, nevysvetliteľná anémia, neutropénia, trombocytopenia

Klinické štádium 4: Toto štádium je posledným v priebehu ochorenia, pre ktoré sú typické závažné oportúnne infekcie s ťažkým priebehom. Ide najmä o pneumocystovú pneumóniu, toxoplazmózu mozgu, ezofageálnu kandidózu, kandidózu trachey, bronchov a pľúc, CMV infekciu najmä v podobe retinitídy, kolitídy resp. generalizovanej CMV infekcie, chronická infekcia herpes simplex (trvajúca viac ako mesiac), recidivujúce infekcie dolných dýchacích ciest, recidivujúca salmonelová sepsa, mimopľúcna forma TBC, extrapulmonálna kryptokokóza - meningitída, chronická kryptosporidióza, disseminovaná histoplazmóza, disseminovaná kokcidiomykóza, chronická izosporóza. V tomto období dochádza často aj k rozvoju neinfekčných komplikácií. Ide najmä o malignity asociované s HIV - Kaposiho sarkóm, malígny lymfóm CNS a invazívny cervikálny karcinóm. Poškodenie CNS sa prejavuje ako progresívna multifokálna leukoencefalopatia prípadne AIDS demencia komplex, poškodenie obličiek a srdca ako s HIV asociovaná nefropátia a kardiomyopátia. Rozvíja sa syndróm chorobného chradnutia (wasting syndróm).

V praxi sa často okrem WHO klasifikácie používa aj klasifikácia podľa CDC (Centrum na kontrolu chorôb, 1993), ktorá rozdeľuje pacientov do 3 kategórií podľa klinických príznakov (A,B,C) pričom berie do úvahy aj počet CD4+ T lymfocytov (1. viac ako 500/μl, 2. 200-500/μl, 3. menej ako 200/μl)

A – **asymptomatické** štádium, prípadne sa objavujú len banálne infekcie alebo PGL, počet CD4+ lymfocytov v čase postupne klesá (stále je však v norme), počet kópií HIV RNA je stabilný

B – **včasnú symptomatické** štádium (nie AIDS) – nešpecifické celkové príznaky trvajúce viac ako mesiac (horúčky, hnačky, nočné potenie, chudnutie, periférna neuropátia, herpes zoster – recidivujúci alebo postihujúci viaceré dermatómy, orofaryngeálna kandidóza, seboroická dermatitída, cervikálna dysplázia atď.) – **malé oportúnne infekcie**

C – **neskoré symptomatické štádium (AIDS)** - pokles CD4+ lymfocytov pod 200/μl, nárast vírusovej nálože HIV RNA, **rozvoj veľkých oportúnnych infekcií** (pneumocystová pneumónia, toxoplazmová encefalitída, kandidóza na iných miestach, CMV infekcia, kryptokokóza, histoplazmóza, isosporóza, neinfekčné komplikácie asociované s HIV).

Diagnostika: Na presnú a spoľahlivú diagnostiku HIV infekcie je v súčasnosti k dispozícii viacero mikrobiologických testov. Na HIV sa povinne testujú všetci darcovia krvi, spermii, orgánov, tkanív a materského mlieka. Testovanie je v Slovenskej republike prístupné každému občanovi, je bezplatné a s výnimkou darcovstva môže byť aj anonymné.

Vo všeobecnosti delíme tieto diagnostické testy na 3 skupiny:

1. **Screeningové sérologické testy** - predstavujú základ diagnostiky ochorenia, sú zamerané na dôkaz prítomnosti anti-HIV protilátok proti rôznym vírusovým proteínom najčastejšie metódou enzýmovej imunoanalýzy (ELISA). Protilátky v triede IgM, sú v sére detekovateľné približne na 20. deň a Ig G približne na 30. deň po akvirácii infekcie. Prípadne je možné využiť aj kombinované testy zamerané na detekciu protilátok spolu p24 antigénom, ktorý je možné detegovať v sére medzi 13. a 20. dňom. Výsledok screeningových sérologických testov nie je v žiadnom prípade definitívny a nie je možné na základe ich výsledku vysloviť diagnózu HIV infekcie. Výsledok sérologických testov je v prípade reaktivity potrebné overiť jedným z konfirmačných testov. Dôvodom je najmä falošná pozitivita týchto testov, ktorej príčiny sú rôzne napr. autoimunitné ochorenia, cirhóza pečene, skřížená reaktivita pri súčasne prebiehajúcich iných sexuálne prenosných ochoreniach,

stav po očkovaní proti hepatitíde B alebo chrípke, viacpočetná gravidita, prítomnosť protilátok proti HLA antigénom atď. Falošná negativita sa môže v praxi takisto vyskytnúť, najmä ak je odber realizovaný krátko po akvizícii infekcie v čase sérologického okna, prípadne u pacientov s ťažkou agama resp. hypogamaglobulinémiou.

2. **Konfirmačné testy** – na potvrdenie infekcie HIV je v súčasnosti každé HIV reaktívne sérum (ELISA) otestovať ešte ďalším konfirmačným testom. V praxi sa najčastejšie používa metóda **Western Blot**, ktorá je zameraná na detekciu špecifických proteínov v sére (po ich reakcii s protilátkami). Ide najmä o proteíny obalu (gp41, gp120, gp160), proteíny jadra (p17, p24, p55) a HIV enzýmy (p31, p51, p66). Vyšetrenie sa vykonáva v **Národnom referenčnom centre pre HIV a AIDS v Bratislave**. Ďalšou, avšak nie primárnou konfirmačnou metódou diagnostiky HIV je priama detekcia vírusu v sére prostredníctvom metódy PCR, ktorou je možné priamo detegovať HIV RNA v sére, či už kvantitatívne (kópie/ml) alebo kvalitatívne (prítomné/neprítomné). Ide o najpresnejší diagnostický test, ktorý však nie je určený na screening z dôvodu jeho finančnej, časovej a personálnej náročnosti. PCR vyšetrenie realizujeme len u pacientov, u ktorých je infekcia HIV potvrdená testom Western Blot. Konfirmácia pomocou nepriamej imunoflorescencie a priama izolácia vírusu sa u nás na diagnostiku HIV infekcie nepoužíva.
3. **Rýchlotesty** sú v súčasnosti dostupné voľnopredajné varianty anonymného testovania. Najčastejšie využívajú metódy ako aglutinácia, imunofiltrácia, a imunochromatografia. Vyšetrovaným materiálom sú sliny prípadne kapilárna krv. Výsledok takýchto rýchlotestov však nie je možné v žiadnom prípade považovať za relevantný, nakoľko sú nepresne a nespoľahlivé. Výsledok má len informatívny charakter a v každom prípade musí byť potvrdený niektorým z laboratórnych testov.

Liečba: Od obdobia objavenia vírusu po súčasnosť prešla liečba HIV infekcie obrovskou transformáciou. Prvým schváleným liekom určeným na liečbu HIV bol v roku 1987 zidovudín, po ktorom nasledovali ďalšie liečivá. Ich užívanie bolo nekomfortné, potrebné boli 8 hodinové dávkovacie schémy a jednorazovo sa užívalo veľké množstvo piluliek. Výsledky veľkých klinických štúdií potvrdili efektívitu vysokoaktívnej antiretrovírusovej liečby (HAART) v roku 1996, ktorá pozostáva z kombinácie troch rôznych antiretrovírotík.

V súčasnosti sa však v klinickej praxi častejšie používa pojem **kombinovaná antiretrovírusová liečba** (cART). Štandardom je podávať liečivá jedenkrát denne, pričom na trhu sú dostupné preparáty, ktoré obsahujú všetky tri účinné látky v jednej tablete – single tablet regimen (STR).

Výrazná efektívnosť, znášanlivosť a vysoká bariéra rezistencie antiretrovírotík spôsobila, že pacienti infikovaní vírusom HIV žijú oveľa dlhšie ako v minulosti. Starnutie HIV pozitívnych pacientov je prirodzene spojené (rovnako ako v HIV negatívnej populácii) s rozvojom ďalších komorbidít ako sú najmä kardiovaskulárne ochorenia, chronické ochorenia obličiek a pečene, metabolické poruchy (diabetes mellitus) atď. Rovnako aj chronická a dlhodobá cART prispieva svojimi nežiadúcimi účinkami a interakciami s inými liečivami k rozvoju ďalších komorbidít. Práve z tohto dôvodu sa do klinickej praxe postupne dostali tzv. ARV-šetriace režimy - duálna antiretrovírusová liečba, ktorých cieľom je znížiť riziko liekovej toxicity a redukovať množstvo liekových interakcií.

Liečba infekcie HIV je doživotná, indikovaná u každého HIV pozitívne pacienta, bez ohľadu na klinický stav, hodnotu CD4+ lymfocytov a vírusovú nálož. Hlavným cieľom cART je zníženie vírusovej nálože pod detekovateľnú úroveň, udržanie optimálneho množstva CD4+ lymfocytov, zabránenie vertikálnemu prenosu infekcie a redukcia mortality asociovanej s HIV infekciou (oportúnne infekcie, neinfekčné komplikácie atď.). Používaných je niekoľko skupín antiretrovírotík, pôsobiacich na rôznych úrovniach životného cyklu vírusu.

Tabuľka 13 Antiretrovirotiká používané v liečbe infekcie HIV

Skupina antiretrovirotik	Liečivo
Nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NRTI)	Emtricitabín (FTC), Zidovudín (AZT), Lamivudín (3TC), Stavudín (D4T), Tenofovir dizoproxol (TDF)/alafenamid (TAF) fumarát, Abakavir (ABC)
Nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI)	Nevirapin (NVP), Delavirdin (DLV), Efavirenz (EFV), Rilpivirín (RPV)
Inhibítory HIV proteázy (PI)	Ritonavir (RTV), Darunavir (DRV), Saquinavir mesylát (SQV), Indinavir (IDV)
Inhibítory fúzie	Enfuvirtid (ENF)
Inhibítory vstupu (CCR5 antagonisty)	Maraviroc (MVC)
Inhibítory HIV integrázy (INSTI)	Raltegravir (RAL), Dolutegravir (DTG), Elvitegravir (EVG), Cabotegravir (CAB), Biktegravir (BIC)

Liečba a profylaxia oportúnnych infekcií: Okrem užívania cART je občas potrebné (najčastejšie krátko po diagnostike ochorenia - podľa počtu CD4+ lymfocytov), začať aj liečbu resp. profylaxiu oportúnnych infekcií, ktorá pozostáva z podávania antibiotík a antimykotík. Profylaktické podávanie antimikrobiálnej liečby je indikované u všetkých HIV pozitívnych pacientov s počtom CD4+ lymfocytov pod 200 buniek/mm³. Medzi časté oportúnne infekcie u HIV pozitívnych pacientov patrí pneumocystová pneumónia, ktorej liečba a profylaxia spočíva v podávaní antibiotík trimethoprimu so sulfametoxazolom, časté sú aj kandidózy (najmä v dutine ústnej), s dobrou citlivosťou na flukonazol. Pri poklese CD4+ T lymfocytov pod 100 buniek/mm³ sa zvyšuje riziko rozvoja resp. reaktívacie toxoplazmózy mozgu, ktorej profylaxia a liečba je rovnako založená na podávaní trimethoprimu a sulfametoxazolu (event. dapsonu). Nutná je aj profylaxia atypických mykobakteriéz, najčastejšie azitromycínom event. klaritromycínom. Profylaxia by sa mala prerušiť po tom, čo dôjde k vzostupu CD4+ lymfocytov na optimálnu úroveň vplyvom antiretrovírusovej liečby (nad 200).

Tabuľka 14 Oportúnne infekcie a možnosti ich profylaxie

Oportúnna infekcia	Počet CD4+T lymfocytov	Profylaxia
Kandidóza	menej ako 200 buniek / mm ³	flukonazol
Pneumocystová pneumónia	menej ako 200 buniek / mm ³	trimethoprim-sulfametoxazol/ dapson
Toxoplazmóza mozgu	menej 100 buniek / mm ³	trimethoprim-sulfametoxazol / dapson
Mykobakteriózy	menej 50 buniek / mm ³ *	azitromycín / klaritromycín
Histoplazmóza**	menej ako 150 buniek / mm ³	itrakonazol

Prevenia: Infekcia HIV patrí do skupiny sexuálne prenosných ochorení, preto je jedinou 100% ochranou pred vznikom infekcie absolútna sexuálna abstinencia. Akékoľvek ďalšie spôsoby prevencie len znižujú (teda nevylučujú) riziko prenosu infekcie.

Základom prevencie je:

1. Správne a dôsledné používanie **kondómov** s lubrikantami, ktoré sú s nimi kompatibilné. Ich používanie sa odporúča každému pri sexuálnom styku s osobou s neznámym HIV statusom, aby sa zabránilo sexuálnemu prenosu HIV a ostatných sexuálne prenosných infekcií.
2. **Perorálna preexpozícia profylaxia (PrEP)** je definovaná ako o užívanie antiretrovirotik u HIV negatívnej populácie, ktorá je vo vysokom riziku nákazy vírusom HIV (napr. MSM, sexturizmus, promiskuita atď.), ktorej cieľom je zabrániť prenosu infekcie. Najčastejšie používaným liekom

na PrEP je kombináciou tenofoviru a emtricitabínu, užívaná jedenkrát denne. U pacientov užívajúcich PrEP je na mieste prevencia aj iných preventabilných STD (napr. hepatitída B - očkovanie) a ich rovnako pravidelný screening.

3. **Postexpozičná profylaxia (PEP)** je definovaná ako podávanie antiretrovirových liekov pacientom, ktorí boli exponovaní vírusu HIV. Cieľom PEP je zabrániť rozvoju infekcie po rizikovej expozícii. Použitie PEP by malo byť vyhradené najmä pre zdravotníckych pracovníkov, po profesionálnom poranení (ihlou, skalpelom atď.) od pacienta so známou HIV pozitivitou (odber krvi, operácia. atď.). Pri profesionálnej rizikovej expozícii od pacienta s neznámym HIV statusom je u tohto pacienta na mieste najskôr statimové vyšetrenie anti-HIV protilátok. Podávanie PEP by sa malo začať čo najskôr po expozícii (ideálne do 2 hodín), najneskôr do 72 hodín. Dĺžka podávania je 30 dní, pričom je nutné podávanie trojkombinácie antiretrovirových liekov, najčastejšie kombináciou tenofovir-dizoproxil-fumarátu s emtricitabínom a raltegravírom.
4. **Dobrovoľná mužská obriezka** sa odporúča ako dodatočná dôležitá metóda prevencie heterosexuálne získanej infekcie HIV u mužov.

5. Gastrointestinálne infekcie

doc.MUDr.Zuzana Paraličová, PhD.

Anatomické poznámky: Črevo je hlavným rezorbčným orgánom. Tenké črevo má dĺžku 3-5 metrov, hrubé črevo približne 1,5 metra. Veľkosť rezorbčnej plochy je však mnohonásobne zväčšená tým, že sliznica čreva vytvára riasy, klky a mikroklky. Vplyvom tráviacich štiav dochádza v tenkom čreve aj k štiepeniu jednotlivých zložiek potravy. V proximálnych častiach tenkého čreva dochádza hlavne k vstrebávaniu živín, v jeho distálnych častiach sa vstrebávajú žľčové kyseliny. Tenké črevo slúži okrem toho aj ako endokrinný orgán. Hrubé črevo nemá klky a neprodukuje tráviace šťavy. Dochádza v ňom hlavne k vstrebávaniu vody, minerálov a niektorých vitamínov. Na ilustráciu uvádzame približný obsah tekutín v jednotlivých častiach čreva. V duodene 9l denne, v céku 1-2l, zdravá stolica obsahuje < 150ml tekutín denne. Črevo je aj veľmi dôležitým imunologickým orgánom (gut-associated lymphoid tissue = GALT), je zároveň kontaktným orgánom, ktorý je vystavený antigénom a mikroorganizmom vonkajšieho prostredia z potravy, a má nesmierne dôležitú funkciu pri udržaní imunologickej rovnováhy tela. Vzhľadom k tomu, koľkým rôznorodým antigénom a patogénom je vystavené črevo, je výskyt akútnych gastroenteritíd až prekvapivo nízky. Významnú úlohu pri ochrane pred účinkom patogénnych mikroorganizmov zohráva aj fyziologická mikróbná flóra, ktorú tvoria predovšetkým E.coli, Lactobacily, Bifidobaktérie a baktérie z potravy. V hrubom čreve sa nachádza až 10^{12} baktérií/ml.

Úvod: Infekcie gastrointestinálneho traktu (GIT) sa vo všeobecnosti označujú pojmom gastroenteritída infekčného pôvodu. Ich dominantným klinickým príznakom býva hnačka, preto sa tieto infekcie nazývajú aj infekčná hnačka. Podľa WHO je hnačka definovaná ako riedka stolica 3 a viackrát denne. Príčinou hnačiek môžu byť aj neinfekčné príčiny, ako rôzne malabsorbčné syndrómy, chronické zápalové choroby čreva, nádorové ochorenie čreva či nadužívanie laxatív. Hnačka infekčného pôvodu je akútna, to znamená, že začína náhle a zvyčajne netrvá viac ako dva týždne. Pri dlhodobom pretrvávaní hnačiek treba hľadať skôr neinfekčnú príčinu ťažkostí, výnimkou môže byť Clostridiová enteritída a hnačka u pacientov s HIV infekciou. Po prekonaní infekčnej gastroenteritídy často dochádza k sekundárnej laktózovej malabsorpcii, ktorá môže trvať niekoľko týždňov až mesiacov (Gantz). Infekčná hnačka býva často sprevádzaná horúčkou, krčovými bolesťami brucha, nauzeou a zvracaním. Pojmom dyzentéria sa označuje hnačka s prímiesou hlienu a krvi, bolesťami pri defekácii a tenezmami.

Tabuľka 15 Rozdelenie hnačiek podľa trvania

Typ hnačky podľa trvania	Trvanie hnačky
Akútna hnačka	≤ 14 dní
Perzistujúca hnačka	> 14 dní
Chronická hnačka	> 30 dní

Epidemiológia: Akútna hnačka je podľa komunitných štúdií druhou najčastejšou príčinou ochorenia a vyhľadania lekára (po respiračných infekciách). Podľa údajov WHO globálny výskyt evidovaných hnačkových infekcií je okolo 1,7 miliárd prípadov ročne. Nakoľko však väčšina infikovaných lekára nevyhľadá, je skutočný výskyt podstatne vyšší. Aj keď výskyt infekčných hnačiek má klesajúci trend, stále zostáva druhou najčastejšou príčinou úmrtia u detí do 5 rokov v rozvojových krajinách. Ročne infekčnej hnačke podľahne okolo 760 000 detí mladších ako 5 rokov. Infekčná hnačka je ochorenie preventabilné, väčšine hnačkových infekcií sa dá predísť zabezpečením nezávadnej pitnej vody a kanalizácie, adekvátnou hygienou a tepelnou úpravou mäsa a živočíšnej potravy.

Etiológia: Infekčné gastroenteritídy môžu byť spôsobené baktériami, vírusmi, mykotickými aj parazitickými mikroorganizmami. V našich zemepisných podmienkach sa na etiológii infekčných hnačiek podieľajú hlavne baktérie a vírusy. Najčastejšie agensy sú uvedené v tabuľkách č.16 a č.17.

Tabuľka 16 Najčastejšie bakteriálne patogény črevných infekcií

Baktérie	ID dni	inf.dávka	zdroj nákazy	vylučovanie baktérií
<i>Salmonella spp.</i> netýfusové	0,5-2	10 ⁶	rôzne druhy zvierat	4-5 týždňov
<i>Campylobacter jejuni</i> <i>a coli</i>	2-4	10 ⁴ -10 ⁶	zvieratá	3 týždne
<i>E.coli</i>	0,5-3	10-10 ⁸	človek, zvieratá	
<i>Shigella spp.</i>	1-3	10-10 ²	chorý človek	
<i>Yersinia enterocolitica</i>	4-7	10 ⁹	človek, zvieratá	
<i>Vibrio cholerae</i>	0,5-3	10 ²⁻⁶	človek, voda, vodný planktón	mesiace až roky
<i>Clostridium difficile</i>	2-84*	Nízka**	NI	

ID = inkubačná doba, NI = nozokomiálna infekcia. * Inkubačná doba CDI nie je presne určená, u väčšiny nákaz je to menej ako 4 týždne, malé percento má ID dlhšiu ako 12 týždňov. **Infekčná dávka CDI nie je presne identifikovaná udáva sa, že je nízka 100-1000spór.

Tabuľka 17 Najčastejšie vírusové patogény črevných infekcií

Vírusové patogény	ID dni
rotavírus	1-3
norovírus	1-2
sapovírus	1-2
astrovírus	3-5
adenovírusy enterické	8-10

Hnačka môže byť spôsobená aj bakteriálnymi toxínmi z potravy, hlavne živočíšneho pôvodu. Tieto ochorenia sú označované ako enterotoxikózy. Je pre nich typická krátka inkubačná doba a krátke trvanie ochorenia (tabuľka č.18).

Parazity spôsobujúce hnačky sa vyskytujú skôr v tropických krajinách (*Entamoeba histolytica*, *Gardia intestinalis*, *Cryptosporidium parvum*), a u ľudí s poruchou imunity (Cyclospóry, Isospóry), u ktorých môžu byť hnačky spôsobené aj mykotickými organizmami (mukormykóza).

Tabuľka 18 Najčastejší vyvolávatelia alimentárnej intoxikácie

Enterotoxikózy	ID hodiny
<i>Bacillus cereus</i>	1-6
<i>Staphylococcus aureus</i>	2-7
<i>Clostridium perfringes</i>	8-12

Prenos: K prenosu črevných infekcií dochádza najčastejšie požitím kontaminovanej vody, či potravy, ale aj priamym kontaktom s chorou osobou či nosičom. Vírusové hnačky sa prenášajú aj kontaminovaným aerosolom. Podľa zdroja nákazy môžeme bakteriálnych pôvodcov hnačky rozdeliť na:

- **zoonotické patogény:** sú súčasťou flóry viacerých druhov cicavcov, vtákov i rýb. U infikovaných zvierat sa tieto baktérie nachádzajú nielen vo fekáliách a mäse, ale prechádzajú aj do mlieka, či vajec. Typickým predstaviteľom tejto skupiny sú **enterické salmonely**, **Campylobacter**, **E.coli**, **Yersinia enterocolitica**. K prenosu dochádza najčastejšie požitím kontaminovanej potravy. Potraviny môžu byť kontaminované primárne, a to infikovanými zvieratami, alebo sekundárne, ak sa kontaminujú potravinové články priamo znečistenými rukami infikovaných osôb, ktoré pripravujú jedlo, alebo kontaminovanými predmetmi (dosky na krájanie mäsa, nože). Veľmi riziková je konzumácia nedostatočne tepelne upravenej potravy živočíšneho pôvodu (mäsa, mlieka, vajec). Interhumánny prenos je pri týchto

zoonotických infekciách zriedkavý. Vzhľadom na stravovacie návyky je ich výskyt stále hojný aj vo vyspelých krajinách s vysokým hygienickým štandardom.

- **humánne patogény:** *Shigella* spp., *Entamoeba histolytica*, *Vibrio cholerae* sú striktne humánne. Spôsobujú ochorenia, ktoré sa šíria fekálne - orálnym spôsobom, najčastejšie v oblastiach s nedostatočnou hygienou a kanalizáciou, kde môžu spôsobovať rozsiahle epidémie hlavne po kontaminácii pitnej vody. Ku kontaminácii pitnej vody dochádza prenikaním výkalových látok zo žúmp, z povrchových vôd a pôdy do jej zdrojov – studní alebo pri technickej poruche aj do centrálnej vodovodnej siete. V minulosti boli zaznamenané epidémie z pitnej vody pri brušnom týfuse a dyzentérii. V súčasnosti epidemický výskyt zaznamenávame pri infekciách spôsobených enterotoxickými kmeňmi *E. coli*. V rozvinutých krajinách s vysokým hygienickým štandardom došlo k výraznému poklesu výskytu týchto ochorení, stále sa však vyskytujú v rozvojových krajinách Afriky, Ázie a Južnej Ameriky.

Hnačky vírusového pôvodu sa vyskytujú najčastejšie v detskom veku. Prenos je prevažne fekálne-orálny. V stolici infikovaných sa vylučuje obrovské množstvo vírusov, v 1g stolice to môže byť až miliarda vírusových častíc, ktoré sa ľahko uvoľnia do ovzdušia, a ochorenie sa tak môže šíriť aj kontaminovaným aerosolom, čo často vedie ku vzniku menších i väčších epidémií.

Patogenéza: Patogény sa po preniknutí do organizmu dostávajú do žalúdka a čreva. Patogenetické mechanizmy, ktoré vedú k vzniku hnačiek môžu byť nasledovné:

- **tvorba toxínov.** Toxíny môžu byť baktériami produkované intraluminárne (napr. *Vibrio cholerae*, enterotoxické *E. coli*) alebo extraluminárne, v potrave (*Staph. aureus*, *Bacillus cereus*). Tieto toxíny účinkujú ovplyvnením adenylcyklázového systému. Aktivujú adenylátcyklázu, a prostredníctvom cAMP, blokujú nátriovú pumpu, čím inhibujú resorpciu sodíka a chlóru a zvyšujú ich exkréciu do lúmenu čreva. Ióny sodíka a chlóru so sebou odnášajú vodu a ďalšie minerály. Výsledkom je sekrečný typ hnačky. Hnačky sú vodnaté, bez prímies krvi a hlienu, vedú k rýchlej dehydratácii. Celkové a lokálne príznaky zápalovej reakcie ako horúčka a bolesti brucha nebývajú prítomné.
- **invázia do sliznice čreva a deštrukcia črevných buniek.** Niektoré baktérie napádajú bunky čreva a deštruujú ich buď priamo (*Shigella* spp, *Salmonella*, *Entamoeba*), alebo produkciou cytotoxínu (šigatoxín produkovaný niektorými šigelami, entero-hemoragickými *E. coli*, *Clostridium difficile*). Patologické zmeny môžu byť prítomné len v povrchových vrstvách mukózy, kde dochádza k tvorbe vriedkov (*shigella*, enteroinvazívne *E. coli*), ale môžu zasahovať aj do hlbších vrstiev črevnej steny, čo môže byť spojené z inváziou do krvného prúdu a extraintestinálnou orgánovou infekciou (*Salmonella enterica*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica*, *Entamoeba histolytica*). Nakoľko v okolí poškodeného epitelu dochádza k rozsiahlej zápalovej reakcii, hovoríme o tzv. Zápalovom type hnačky. Typická je hnačka s prímiesou hlienu a krvi, tenezmy (pri šigelóze). Časté sú bolesti brucha, vracanie, horúčka a celkové príznaky.
- **patogenetické mechanizmy vírusových hnačiek** sú komplexné a nateraz nie úplne objasnené. Úlohu zohráva malabsorpcia v dôsledku poškodenia mikrovilov sliznice a narušenia enzýmových systémov, ktoré regulujú resorpciu živín, ale aj vírusový enterotoxín (rotavírusy) a sekrécia mediovaná črevným nervovým systémom. Typická je osmotická hnačka s malabsorpciou živín a následne je potrebná pomalšia realimentácia.

Klinický obraz: V klinickom obraze gastrointestinálnych infekcií dominuje **vodnatá hnačka**. Niekedy má stolica charakteristický vzhľad, napr. zelené sfarbenie pri salmonelóze, pri dyzentérii (ktorú spôsobujú šigely alebo *Entamoeba histolytica*) máva prímies krvi a hlienu, a je spojená s bolesťami pri defekácii, pri klostrídiovej hnačke máva prímies hlienu a typický zápach. Častými sprievodnými príznakmi hnačky sú **kŕčové bolesti brucha, nauzea, zvracanie a horúčka**. Pri niektorých vírusových hnačkách môžu byť prítomné aj respiračné príznaky. Väčšina hnačiek má mierny až stredne ťažký priebeh a pacient sa

zvyčajne spontánne uzdraví. V ťažších stavoch môžu profúzne hnačky a zvracanie viesť k dehydratácii a úbytku minerálov (hlavne draslíka a sodíka), čo sa prejaví oligúriou až anúriou, suchosťou slizníc, zníženým turgorom kože. Neliečená dehydratácia môže spôsobiť prerenálne zlyhanie obličiek a rozvrat vnútorného prostredia, môže spôsobiť rozvoj šoku, ktoré môžu v neliečených, alebo nesprávne liečených prípadoch viesť až k úmrtiu.

Diagnostika: Diagnóza ochorenia je zvyčajne jednoduchá na základe klinického obrazu.

Fyzikálne vyšetrenie: je potrebné zistiť

- stupeň dehydratácie (suchosť slizníc dutiny ústnej a jazyka, znížený turgor kože, oligúria, pokles tlaku krvi),
- hroziaci sa šokový stav (výrazná hypotenzia a tachykardia)
- príznaky náhlej brušnej príhody (palpácia brucha)

Pri závažnejších stavoch je potrebné **vyšetrenie krvi** za účelom sledovania renálnych funkcií, hladiny minerálov, acidobázickej rovnováhy a zápalových parametrov.

Etiologická diagnostika je možná na základe výsledkov mikrobiologických vyšetrení.

- **kultivačným** vyšetrením stolice alebo výteru z rekta je možné detekovať bežné baktérie ako *Salmonella*, *shigely*, *E.coli* (dôležité je odlíšiť patogénne *E.coli* od normálnej flóry). Kultivácia *Campylobacter jejuni* je náročná, je potrebné odoslať vzorku celej stolice.
- pri diagnostike vírusových patogénov sa vyšetruje vzorka stolice na prítomnosť **antigénov** latex-aglutinačnou metódou.
- diagnóza klostrídiovej kolitídy sa stanoví na základe dôkazu prítomnosti **toxínov** A alebo B vo vzorke stolice.
- prítomnosť parazitov dokazujeme **mikroskopickým** vyšetrením stolice

Diferenciálna diagnostika: Dôležité je odlíšiť akútnu brušnú príhodu, pri dlhšie trvajúcich hnačkách malabsorpčné syndrómy, či chronické zápalové ochorenie čreva. Pokiaľ hnačka sprevádza vysoké horúčky, treba myslieť aj na sepsu.

Liečba: Základom liečby infekčnej hnačky je dostatočná hydratácia a diéta. Pri ľahkých a stredne ťažkých stavoch zvyčajne postačuje perorálna **rehydratácia**. Vhodný je slabý čierny čaj a minerálne vody. Množstvo prijatých tekutín závisí od strát v stolici, zvyčajne 2-3 litre denne. Pri ťažších stavoch je potrebná parenterálna rehydratácia. **Diéta** je v prvých dňoch prísna, vhodné sú sucháre, postupne sa môže pridať varená ryža, mrkva, pečené zemiaky, bujón. Zásada je nepodávať mlieko a mliečne výrobky, nevhodná je aj surová zelenina či ovocie a potraviny s vysokým podielom vlákniny (ovsené vločky).

Antibiotická liečba bakteriálnych hnačiek zvyčajne nie je potrebná. Antibiotiká sa odporúčajú len pri ťažkých stavoch s vysokou horúčkou, u krajných vekových skupín (<3 roky, >65 rokov) a u imunokompromitovaných pacientov. Sú indikované na liečbu infekcie spôsobenej *C. difficile* (CDI).

Liečba hnačky – lieky, ktorými môžeme ovplyvniť trvanie a frekvenciu hnačiek sú uvedené v tabuľke č.19.

Tabuľka 19 Liečivá, ktoré môžeme využiť pri liečbe hnačky

Skupina	prípravok	využitie
Črevné dezinficienciá	Nifuroxazid – už nedostupný	hlavne bakteriálne hnačky
Adsorbenty	aktívne uhlie kaolínové prípravky - diosmektín	viažu vodu a toxíny v čreve
Probiotiká	<i>Saccharomyces boulardii</i> <i>Lactobacillus spp.</i> , <i>Bifidobacterium spp.</i>	liečba a prevencia vírusových hnačiek u detí prevencia CDI

Antimotilická	(lorepamid, hydrochlorid difenoxylátu/atropíniumsulfát)	lieky na spomalenie črevnej pasáže, pri bakteriálnych hnačkách sú kontraindikované!!!
Zinok	kombinovaný účinok	Efekt hlavne u detí z rozvojových krajín s deficitom zinku
Antisekrečné látky	Bizmut subsalicylát	má aj mierny miestny dezinfekčný účinok
	Racekadotril	inhibitor enkefalinázy, znižuje hmotnosť a frekvenciu stolíc

Prevenia: Prevencia črevných infekcií spočíva hlavne v dodržiavaní dostatočnej hygieny, zabránení fekálnej kontaminácie vody a v tepelnej úprave jedál z mäsa, mlieka a vajec.

Očkovanie je možné proti rotavírusom, vakcína sa podáva dojčatám vo veku od 6 týždňov, nie je súčasťou povinného očkovacieho kalendára. Pre cestovateľov do endemických tropických oblastí je možné očkovanie proti cholere. Akútne črevné infekcie podliehajú povinnému hláseniu.

5.1 Ochorenia vyvolané Salmonelami

Ochorenia vyvolané salmonelami sa rozdeľujú do dvoch skupín.

- a) brušný týfus a paratýfy
- b) salmonelózy (netýfusové) – vyvolané enterickými salmonelami

Skupiny sa líšia klinickým obrazom ochorenia, cestou prenosu a patogenézou choroby.

5.1.1 Brušný týfus a paratýfusy

Úvod: Brušný týfus a paratýfusy nepatria medzi typické hnačkové ochorenia. Brušný týfus je akútne systémové ochorenie, pre ktoré je charakteristická pretrvávajúca vysoká horúčka (tzv. febris continua), zastreté vedomie, zväčšená slezina a postihnutie tenkého čreva, ktoré môže viesť ku krvácaniu alebo až k perforácii čreva a následnej peritonitíde.

Etiológia: vyvoláateľom brušného týfusu je *Salmonella typhi abdominalis*. Ide o najvirulentnejšieho člena rodu salmonella.

Epidemiológia: *Salmonella typhi abdominalis* je striktno humánny patogén a šíri sa fekálne-orálnou cestou. Týfus je typická „choroba špinavých rúk“. Zdrojom nákazy je infikovaný chorý človek, alebo bacilonosič. Vo vyspelých krajinách došlo k výraznému poklesu až vymiznutiu brušného týfusu. Stále sa však vyskytuje v krajinách s nízkym hygienickým štandardom, hlavne Afriky, Ázie, Južnej a Strednej Ameriky. Na Slovensku sa týfus ešte v povojnových rokoch vyskytoval v epidémiách, hlavne v oblastiach s nedostatočným zásobovaním pitnou vodou. V posledných desaťročiach sa vyskytujú len ojedinelé prípady importované zo zahraničia.

Inkubačná doba: 7-21 dní, priemerne 14 dní

Klinický obraz: Typickým príznakom je **kontinuálna horúčka**, ďalej bolesť hlavy a svalov, zastreté vedomie, **relatívna bradykardia** – srdcová frekvencia sa pri horúčke nezvyšuje adekvátne. Hnačka nevýrazná, môžu byť krvavé stolice. Pri objektívnom vyšetrení nachádzame hepatosplenomegaliu, drobnoskvrnitý exantém na bruchu, tzv. týfusová rozeola. V krvnom obraze je často leukopénia a aneozinofília.

Komplikácie: Perforácia čreva s peritonitídou, ruptúra sleziny, orgánové postihnutie (cholecystitída, osteomyelitída, myokarditída), nosičstvo.

Liečba: Ciprofloxacín, Ceftriaxon

Prevencia: Pre cestovateľov do tropických krajín s nízkou hygienickou úrovňou sa na prevenciu týfusu odporúča očkovanie pred vycestovaním a prísne dodržiavanie hygienických pravidiel, piť len balené tekutiny, nepoužívať ľad na chladenie nápojov a konzumovať len tepelne upravené potraviny.

Paratýfusy sú ochorenia viac-menej podobné brušnému týfusu, častejšie pri nich bývajú prítomné hnačky. Ich vyvolávateľmi sú antigénne odlišné baktérie *Salmonella paratyphi A*, *Salmonella paratyphi B* a *Salmonella paratyphi C*. Na Slovensku sa najčastejšie vyskytuje paratýfus B (0 až niekoľko prípadov za rok), zdrojom nákazy je hlavne človek, ale *Salmonella paratyphi B* môže okrem ľudí vyvolať ochorenie aj u zvierat a vtákov. Paratýfus A sa na Slovensku vyskytuje len ako importovaná nákaza a paratýfus C sa na Slovensku nevyskytuje.

5.1.2 Nosičstvo salmonel

Úvod: Po prekonaní salmonelových infekcií môže pretrvávať krátkodobé alebo dlhodobé vylučovanie baktérií bez príznakov choroby. Hovoríme o nosičstve. Nosičstvo enterických salmonel nie je časté a vzhľadom na zriedkavý interhumánny prenos nepredstavuje výrazné riziko pre okolie a zvyčajne spontánne odznie aj bez antibiotickej liečby. Represívne preventívne opatrenia sú potrebné iba u pracovníkov v kuchyniach a spoločných stravovacích zariadeniach, ktorí nemôžu po dobu vylučovania salmonel nastúpiť do zamestnania. U ostatných nosičov sa odporúča iba dôsledné dodržiavanie zásad osobnej hygieny a hygieny na pracovisku.

Nosičstvo *Salmonella typhi abdominalis* a *Salmonella paratyphi* vzhľadom k vysokej virulencii a interhumánny prenos ochorenia však predstavuje závažný epidemiologický problém. Nosičstvo sa vyskytuje približne u 5% ľudí po prekonaní brušného týfusu.

Podľa lokalizácie rozoznávame tri druhy nosičstva.

- a) **črevné nosičstvo** - pri ktorom salmonely sú aj po prekonaní ochorenia naďalej prítomné v čreve a vylučujú sa stolicou. Diagnostikuje sa pozitívnou kultiváciou výteru z konečníka.
- b) **žlčové nosičstvo** – salmonely sú prítomné v žlčníku dostávajú sa do žlče a žlčou do duodenálnej šťavy. Predispozíciu na žlčové nosičstvo majú viac staršie osoby a ženy s cholelitiázou, či iným ochorením žlčníka. V liečbe častokrát nestačí antibiotická liečba, a je potrebné pristúpiť k chirurgickej cholecystektómii.
- c) **močové nosičstvo** - sa častejšie vyskytuje u osôb s chronickými chorobnými zmenami na močových cestách (tuberkulóza, chronické infekcie, morfológické zmeny, schistosomóza). Salmonely sa vylučujú do moču, na diagnostiku sa používa kultivačné vyšetrenie moču.

Liečba nosičstva: najúčinnější je liečba podľa citlivosti, napr. fluorovanými chinolónmi po dobu 4 týždňov. Niekedy aj napriek antibiotickej liečbe nedôjde k eradikácii nosičstva, a častokrát je potrebná aj chirurgická intervencia.

5.1.3 Salmonelózy

Etiológia: Salmonelózy sú ochorenia vyvolané netýfusovými tzv. enterickými salmonelami. Ide o Gram negatívne enterobaktérie. Enterických salmonel je veľmi veľa druhov a vyvolávajú hnačkovité

ochorenia u ľudí a rôznych druhov zvierat. Najčastejšie izolované enterické salmonely sú *S. enteritidis*, *S. typhimurium*, *S. infantis*, *S. choleraesuis*...

Epidemiológia: Salmonelami býva infikovaná hydina, dobytok, ošípané aj iné druhy zvierat. Salmonely u hydiny prechádzajú aj transplacentárne do vajec, u dobytky zas do mlieka. Salmonelóza je typická zoonóza, k humánnym nákazám dochádza hlavne po požití primárne alebo sekundárne kontaminovanej potravy živočíšneho pôvodu. Interhumánny prenos je zriedkavý. Ešte donedávna boli salmonely najčastejším vyvolávateľom infekčných hnačiek na Slovensku, ale v posledných rokoch klesli na 2. miesto za kampylobakteriálne enteritídy. Najčastejší výskyt salmonelóz je v letných mesiacoch, čo je spôsobené nesprávnym skladovaním vajec, mäsa a mäsových výrobkov. Vzhľadom na vysoké teploty v letných mesiacoch dochádza k rýchlejšiemu množeniu baktérií.

Inkubačná doba: 6 - 48 hodín

Klinický obraz: ochorenie prebieha pod obrazom gastroenteritídy, prítomné sú frekventné vodnaté hnačky, zvýšená teplota až horúčka, krčové bolesti boľsti brucha, neraz aj nauzea a zvracanie. Charakteristické je zelené až žltozelené sfarbenie stolice. Infekčná dávka je veľmi vysoká - 10^6 baktérií.. U ľudí s oslabenou imunitou môžu baktérie preniknúť do krvného prúdu a spôsobiť extraintestinálne orgánové komplikácie.

Liečba: ATB liečba zvyčajne nie je potrebná. Účinné bývajú fluorochinolóny, ceftriaxon, azitromycin.

5.2 Šigelózy

Etiológia: Šigelózu vyvolávajú štyri druhy šigel: *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella boydii* a *Shigella sonnei*. Na Slovensku sa najčastejšie vyskytuje *Shigella flexneri* a *Shigella sonnei*.

Epidemiológia: Sú to typické humánne patogény. Nákaza sa šíri fekálne-orálnou cestou, špinavými rukami, infikovanými potravinami a bol zistený aj pasívny prenos muchami. Infekčná dávka je nízka, na vznik ochorenia stačí 10-1000 mikróbov.

Inkubačná doba: 1 – 7 dní

Klinický obraz: Šigelóza sa označuje aj pojmom bacilárna dyzentéria (úplavica). Je pre ňu typické ochorenie s horúčkou a hnačkami s prímiesou krvi a hlienu a bolestivým nutkaním na stolicu, tzv. tenezmami.

Liečba: ATB liečba zvyčajne nie je potrebná. Účinné bývajú fluorochinolóny, ceftriaxon, azitromycin.

5.3 Kampylobakteriázy

Etiológia: Kamylobakteriázu vyvolávajú *Campylobacter jejuni*, menej často *C.coli*, ev. *C.lari*. Ide o G-tyčinkovité baktérie s bičíkom.

Epidemiológia: Campylobacter je súčasťou normálnej flóry zvierat. Campylobacter je podľa ECDC od roku 2005 najčastejšie hláseným vyvolávateľom infekčnej hnačky v Európe a zároveň najčastejšie hlásenou zoonózou. Manipulácia, príprava a konzumácia kuracieho mäsa sa udáva ako najčastejší spôsob získania nákazy. Campylobacter je v súčasnosti najčastejšou bakteriálnou príčinou hnačiek aj na Slovensku. Pravdepodobná príčina nárastu kamylobakteriálnych enteritíd spočíva skôr v zlepšenej diagnostike ako v reálnom náraste ich počtu. Nosičstvo sa nevyskytuje.

Inkubačná doba: 1 – 7 dní

Klinický obraz: *Campylobacter* je častý pôvodca miernych hnačiek, typická je objemná stolica, môže byť prímies krvi, prípadne aj hlinu v stolici. Ochorenie zvyčajne odznie samo, hnačky pretrvávajú do 7 dní, avšak bolesti brucha môžu pretrvávať aj dlhšie. Bolesť brucha je v dôsledku ileokolitídy zvyčajne v pravom hypogastriu, môže imitovať apendicitídu. Infekcia *Campylobactermi* môže viesť k závažným extraintestinálnym komplikáciám ako napr. Guillain-Barre syndróm (GBS), myokarditída, reumatoidná artritída.

Diagnóza: kultivácia stolice, PCR podľa dostupnosti.

Liečba: ATB liečba zvyčajne nie je potrebná, ak áno, makrolidy.

5.4 Yersiniózy

Etiológia : Yersiniózu vyvoláva *Yersinia enterocolitica*. Ide o G- tyčinkovité baktérie s bičíkom.

Epidemiológia : Zoonóza, najčastejším zdrojom je bravčové mäso.

Inkubačná doba: 1 – 11 dní

Klinický obraz:: Najčastejšie sa prejavuje ako horúčnaté ochorenie s hnačkou, niekedy krvavou. Spôsobuje mezenterickú adenitídu s bolesťami brucha v pravom dolnom kvadrante, môže imitovať apendicitídu.

Komplikácie: sepsa, medzi neskoré postinfekčné komplikácie patrí Erythema nodosum a reaktívna artritída (obrázok 13 a 14.)

Diagnóza: kultivácia stolice, PCR podľa dostupnosti.



Obrázok 13 *Erythema nodosum* pri yersinióze



Obrázok 14 Reaktívna artritída pri yersinióze

Liečba: ATB liečba: doxycyklin, cefalosporíny III. generácie, fluorochinolóny

5.5 Črevné infekcie vyvolané *Escherichia coli*

Etiológia: *E. coli* (EC) patrí medzi Enterobacteriaceae a je súčasťou normálnej flóry tráviaceho traktu ľudí i zvierat. Patogénne kmene postihujú tráviaci trakt a označujú sa podľa patogenetického mechanizmu, ktorý sa uplatňuje pri vzniku ochorenia.

Epidemiológia: rezervoárom sú hospodárske zvieratá, ale aj človek.

Inkubačná doba: závisí od typu, väčšinou – 1-3 dni

Klinický obraz: Komenzálne kmene *E. coli* môžu pri preniknutí do sterilných tkanív vyvolať extraintestinálne infekcie, ktoré môžu postihnúť prakticky akékoľvek tkanivo či orgán ľudského tela. Najčastejšie spôsobujú infekcie urogenitálneho traktu, ale aj sepsu, peritonitídu a infekcie novorodencov. Sú častou príčinou nemocničných infekcií. Rizikovými faktormi sú zavedený močový katéter, imunokompromis, obštrukcia močových alebo žlčových ciest, fekálna kontaminácia.

Patogénne kmene *E. coli* vyvolávajú hnačku a označujú sa podľa patogenetického mechanizmu, ktorý sa uplatňuje pri vzniku ochorenia. Rozdeľujeme ich na:

- a) **EAggEC – enteroagregatívne EC.** Hnačka v tropických aj rozvinutých krajinách.
- b) **EIEC – enteroinvazívne EC.** Dyzentéria – krvavo-hlienová hnačka, tropické oblasti, cestovatelia.
- c) **EPEC – enteropatogénne EC.** Hnačky u detí v rozvojových krajinách.
- d) **ETEC – enterotoxigénne EC.** Produkuje enterotoxín, najčastejší vyvolávateľ cestovateľskej hnačky.
- e) **EHEC – enterohemoragické EC**, označované aj ako **VTEC (verotoxín)**, či **STEC (shiga-like toxín produkujúce EC)**. Spôsobujú najzávažnejšie ochorenie. Zvyčajne patria k sérotypom O157, novšie aj O104. Verocytotoxíny sa vstrebávajú do krvného obehu, poškodzujú endotel kapilár hrubého čreva, ale aj obličkových glomerulov a mozgu. Môže dôjsť vzniku hemoragickej kolitídy, hemolyticko-uremického syndrómu (HUS) a nervových príznakov. HUS sa rozvinie v 10-25% prípadov a prejavuje sa hemolytickou anémiou, trombocytopéniou a renálnym zlyhaním. Ochorenie je našťastie zriedkavé, častejšie sa vyskytuje u detí, môže skončiť až úmrtím.

Diagnóza: Kultivácia a sérotypizácia. Je potrebné odlišiť komenzálne kmene od patogénnych. Dôkaz verotoxínu, či antigénu O157.

Liečba: Liečba hnačiek je symptomatická, podávanie antibiotík zvyšuje riziko rozvoja HUS, hydratácia. Extraintestinálne infekcie sa liečia antibiotikami, napr. Cotrimoxazol, Cefalosporíny 2.-3. generácie, fluorochinolony, aminopenicilíny. Vzhľadom na stúpajúcu rezistenciu je liečba nemocničných infekcií ideálne podľa výsledku citlivosti.

5.6 Alimentárna intoxikácia

Etiológia: Ochorenia spôsobené bakteriálnymi enterotoxínmi, produkovanými mimo hostiteľa, najčastejšie: *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* alebo *Clostridium perfringens*.

Epidemiológia: Väčšina prípadov stafylokokovej otravy jedlom je spôsobených kontamináciou potravy od nosičov *S. aureus*. Stafylokoky sa môžu extraluminárne množiť a tvoriť enterotoxín pri izbovej teplote. Typicky k ochoreniu dochádza ak jedlo po varení zostáva dlho pri izbovej teplote.

Inkubačná doba: veľmi krátka, niekoľko minút až hodín

Klinický obraz: Náhly vznik zvracania, hnačiek a krčovitých bolestí brucha. Krátka inkubačná doba (0,5-6 hodín) a rýchly ústup príznakov, zvyčajne do 12-24 hodín. Horúčka nebýva.

Diagnóza: Dôkaz toxínov zo stolice – ťažko dostupný.

Liečba: Adsorbenty (čierna uhlie), hydratácia.

5.7 Rotavírusová infekcia

Etiológia: Rotavírusy – RNA vírusy, v elektronickom mikroskope majú tvar kolesa

Epidemiológia: Celosvetové rozšírenie, najčastejšia príčina hnačiek u detí do 5 rokov. Ročne zapríčiní úmrtie až 600 000 detí, prevažne z rozvojových krajín. Prenos fekálne-orálny aj aerosolom. Častá nozokomiálna infekcia na detských oddeleniach.

Ochorenie je ľahko prenosné, infekčná dávka je malá, len okolo 10 viriónov, pričom v jednom ml stolice býva prítomných 10^9 až 10^{11} vírusových častíc.

Inkubačná doba: 24-72 hodín

Klinický obraz: Rotavírusy postihujú enterocyty tenkého čreva, poškodzujú celé enzymatické systémy v mikroviloch a spôsobujú **osmotickú hnačku**. Klasické prejavy sú horúčka, hnačka a zvracanie. Intenzita varíruje od asymptomatického priebehu až po závažné ochorenie, ktoré vedie k ťažkej dehydratácii. Bolesti brucha bývajú, ale nemusia byť u všetkých pacientov. Vírus je vylučovaný v stolici počas ochorenia a ešte 10 dní po odznení príznakov. U detí môžu byť prítomné aj respiračné príznaky.

Komplikácie: Ťažká dehydratácia, najmä u malých detí, malabsorbčný syndróm a protrahovaná hnačka, Crohnova choroba.

Diagnóza: Dôkaz antigénu zo stolice.

Liečba: Rehydratácia, diéta, u detí aj probiotiká.

Prevenia: Dôkladná hygiena a dezinfekcia rúk. Na prevenciu ochorenia u detí je k dispozícii živá atenuovaná orálna vakcína. Je indikovaná u detí vo veku od 6. týždňov. Na Slovenskom trhu sú dostupné dve vakcíny – RotaTeq – podáva sa v 3 dávkach, očkovanie musí byť ukončené do 32 týždňa a Rotarix, podáva sa v 2 dávkach, očkovanie musí byť ukončené do 24 týždňa. Neskoršie podanie bolo spojené s vyšším výskytom intususcepce.

5.8 Adenovírusová infekcia

Etiológia: adenovírusy sérotypy 40,41, 2,3,5

Epidemiológia: Postihuje prevažne deti a imunokompromitovaných pacientov. Prenos fekálne-orálny, aerosolom.

Inkubačná doba: 8-10 dní

Klinický obraz: Najčastejšie sa prejavuje ako hnačka s horúčkou, môžu byť aj respiračné príznaky. Spôsobuje mezenterickú adenitídu s bolesťami brucha v pravom dolnom kvadrante, môže imitovať apendicitídu.

Komplikácie: dehydratácia

Diagnóza: dôkaz antigénu zo stolice.

Liečba: rehydratácia, diéta, u detí aj probiotiká.

5.9 Norovírusová infekcia

Etiológia: Vírusy Norwalk a Norwalk-like, ktoré patria do čeľade Caliciviridae.

Epidemiológia: Pomenovanie je podľa mesta Norwalk v USA (Ohio), kde bola popísaná 1. epidémia. Vírusy sú odolné prežijú mrazenie i zahrievanie na 60 °C po dobu 30 minút a sú stabilné vo vode chlóranej na 6,25 mg/l. Prenos je fekálne orálny, konzumáciou kontaminovanej potravy (napríklad mäkkýše), ale aj vdýchnutie a prehltnutie aerosólov vznikajúcich pri zvracaní alebo splachovaní toalety. Výskyt – je celosvetový postihuje všetky vekové skupiny, hlavne v chladných ročných obdobiach. Často spôsobuje menšie kolektívne epidémie. Infekčná dávka je nízka – 20 viriónov. Najčastejšia príčina gastroenteritídy (26 %) u dospelých v USA.

Inkubačná doba: 12 – 72 hodín

Klinický obraz: V príznakoch dominuje nauzea, zvracanie, brušné kŕče. Hnačka a teplota sú menej výrazné. Ochorenie nezanecháva imunitu.

Komplikácie: dehydratácia.

Diagnóza: Dôkaz antigénu zo stolice.

Liečba: Rehydratácia, diéta, u detí aj probiotiká

6. Infekcie vyvolané *Clostridioides difficile*

MUDr.Ján Hockicko, PhD. prof.MUDr.Pavol Jarčuška, PhD.

Úvod: Infekcia vyvolaná *Clostridioides difficile* (CDI; z angl. *Clostridioides difficile* infection) je nákazlivé ochorenie, ktoré je najvýznamnejšou príčinou hnačiek získaných v nemocničnom prostredí. Ako primárny patogén vyvoláva 15-25% nozokomiálnych hnačiek spojených s antibiotickou liečbou. Klinické prejavy sú pomerne pestré a sú výsledkom zápalu v hrubom čreve, ale ojedinele môžu byť prítomné aj extrakolické príznaky. CDI sa môže manifestovať ako ľahké hnačkovité ochorenie, ale aj ako život ohrozujúca pseudomembránová enterokolitída, toxické megakolon s perforáciou čreva, ústiace do septického šoku a smrti pacienta.

Etiológia: *C. difficile* je anaeróbna Gram pozitívna sporulujúca baktéria. Existujú kmene netoxikogénne, ktoré neprodukujú toxíny a nie sú schopné vyvolať klinický obraz choroby. Toxikogénne kmene produkujú toxín A (enterotoxín) a toxín B (cytotoxín), ktoré sú považované za hlavné faktory virulencie. *C. difficile* produkuje tiež binárny toxín, ktorého význam v patogenéze infekcie zatiaľ nie je celkom objasnený. Toxíny vyvolávajú poškodenie sliznice čreva, ktoré môže viesť k vzniku ulcerácií s typickými pablami.

Na základe PCR sekvenácie môžeme kmene *C.difficile* rozdeliť na viaceré ribotypy. V súčasnosti je známych viac ako 150 ribotypov *C. difficile*. Obzvlášť závažný je hypervirulentný je ribotyp 027, ktorý produkuje toxíny A a B vo zvýšenej miere a veľmi ľahko sa šíri nemocničným prostredím kvôli vysokej produkcii spór. Je viacero ribotypov s podobnými vlastnosťami ako ribotyp 027. V Českej republike a na Slovensku je to ribotyp 176, ktorý je nazývaný aj „027-like“, pretože sa ribotypu 027 veľmi podobá jednak biologickým správaním, ako aj molekulovo genetickými vlastnosťami. Všeobecne na Slovensku v roku 2016 prevládala ribotyp 001. V roku 2023 v UNLP v Košiciach už prevažoval ribotyp 176.

Epidemiológia: *C. difficile* sa vyskytuje bežne v prírode v povrchových a odpadových vodách. Patrí v súčasnosti medzi najčastejších vyvolávateľov infekcií, ktoré sú spojené s pobytom v nemocnici (nozokomiálnych infekcií) a ktoré podliehajú povinnému hláseniu. Pravdepodobnosť vzniku infekcie narastá s dĺžkou hospitalizácie, vekom, imunokompromitáciou pacienta a je závislá od lokálnej epidemiologickej situácie. V komunite môžu byť zdrojom infekcie výrobky z mäsa a domáce zvieratá. Vysoké percento kolonizácie (> 50 %) *C.difficile* je prítomné u detí do niekoľkých mesiacov po narodení, pre neprítomnosť receptorov však u nich klinická infekcia prakticky nevzniká.

Patogenéza: CDI môže byť buď endogénneho alebo exogénneho pôvodu. Pri endogénnom pôvode sú zdrojom CDI vlastné *C.difficile* prítomné v rámci nosičstva. U exogénnej infekcie je cesta prenosu zvyčajne fekálne-orálna. Keďže baktérie vytvárajú odolné spóry, ktoré dlhodobo prežívajú vo vonkajšom prostredí, pacient môže byť znovu nakazený aj po úplnom vyliečení sa. Zamorené prostredie, kontaminovaný ošetrojúci personál či infikovaní ľudia sú častým zdrojom nákazy. V takomto prípade hovoríme o reinfekcii pacienta, ktorý môže byť nakazený rovnakým alebo iným kmeňom. Životný cyklus *C. difficile* má dve fázy, sporulujúcu a vegetatívnu. Po požití spór sa baktérie dostávajú do gastrointestinálneho traktu. Sú odolné voči kyslému prostrediu žalúdka. V tenkom čreve pôsobením žlčových kyselín a iných činiteľov spóry zrejú do vegetatívnych foriem.

C.difficile nepatrí medzi invazívne patogény, na začiatku ochorenia iba adheruje na sliznicu hrubého čreva, pričom môže produkovať toxíny A a B. Toxíny A a B pôsobia synergicky a ich produkcia je spojená s poškodením epitelu čreva, ako i hlbších štruktúr črevnej steny. Vznikajú ostrovčekovité (mapovité) ulcerácie, ktorých povrch sa neskôr pokrýva pablami. Pôsobením toxínu B na hladkú svalovinu a vegetatívne nervy v stene hrubého čreva postupne dochádza k spomaleniu až zástave peristaltiky a rozvoju ilea s následným pomnožením mikroorganizmov, vrátane *C.difficile*. Terminálne štádium choroby sa vyznačuje enormnou distenziou hrubého čreva (megakolón) s následným prienikom črevných baktérií do hlbších tkanív a do krvi. Vzniká sepsa (najčastejšie Gram negatívna)

s rýchlym rozvojom septického šoku, ktorý je spojený s vysokou úmrtnosťou. Vznik hnačky je obranný mechanizmus, ktorý je principiálne prospešný a má viesť k odstráneniu toxínov z čreva, ide teda o samočistiaci mechanizmus.

Za najvýznamnejší faktor vzniku infekcie môžeme pokladať črevnú dysmikrobiu, ktorá je spojená s antibiotickou liečbou. V princípe však môže CDI vzniknúť po podaní ktoréhokoľvek antibiotika, ktoré u konkrétneho pacienta spôsobí dysmikrobiu. Rozvoj kolitídy bol pozorovaný najmä po podaní aminopenicilínov, cefalosporínov, linkozamidov a fluorovaných chinolónov. Dĺžka podávania antibiotík je väčšinou niekoľko dní až týždňov, ale vznik CDI bol zaznamenaný aj po jedinej dávke antibiotika. Faktory priamo alebo nepriamo asociované so vznikom ochorenia CDI sú uvedené v tabuľke č.20.

Tabuľka 20 Faktory asociované so vznikom ochorenia CDI

Rizikový faktor	Typické príklady
črevná dysmikróbia	antibiotická liečba, chemoterapia, rádioterapia
imobilita čreva	stavy po operácii v brušnej dutine, podávanie liekov tlmiacich peristaltiku
celková imobilita	dlhodobý pobyt na lôžku, operácie v celkovej anestézii, reumatické a neurologické choroby, ktoré obmedzujú hybnosť
porucha slizničnej imunity v GIT	nedostatočná tvorba slizničných IgA, karencia bielkovín, malígne tumory, liečba cytostatikami, ulcerózna kolitída
vyšší vek	incidencia a závažnosť choroby podstatne narastá od veku ≥ 65 rokov

Inkubačná doba: Kedže sa vyskytuje asymptomatické nosičstvo, nie je presne daná. Zvyčajne sa ochorenie objaví v priebehu alebo tesne po skončení antibiotickej liečby, popísané sú však i prípady, keď CDI vznikla 3 mesiace po ukončení antibiotickej liečby.

Klinický obraz: CDI zahŕňa celé spektrum prejavov od asymptomatického nosičstva cez nekomplikovanú kolitídu až po fulminantné stavy. *C. difficile* ako primárne enterická baktéria však môže mať aj mimočrevnú symptomatológiu. Asi 2-5 % zdravých ľudí je asymptomaticky kolonizovaných *C.difficile*, u hospitalizovaných pacientov je kolonizácia 10-25 %.

Kolitída spôsobená *C.difficile* sa najčastejšie prejavuje ako akútne hnačkovité ochorenie, ktoré môže, ale nemusí byť sprevádzané horúčkami a zvracaním. Hnačky sú riedke až vodnaté, s prímiesou hlienov. Majú charakteristický nasladlý a odporný zápach. Podľa Bristolskej škály tuhosti stolice majú väčšinou stupeň 5-7. Nie sú profúzne či objemné, ale časté a v malých množstvách a niekedy je prítomné bolestivé nutkanie na stolicu (tenezmus), ktoré sa po vyprázdnení zmierňujú. Závažnejšie formy ochorenia sú spojené s bolesťami brucha, meteorizmom, postupným vymiznutím črevnej peristaltiky, ktoré vedie až k rozvoju ilea. U starších pacientov je často príznakom i apatia, dezorientácia a kvantitatívne poruchy vedomia.

Toxický megakolon je najťažšou formou klostrídiovej kolitídy. Je charakterizovaný rozvojom paralytického ilea a enormnou dilatáciou hrubého a neskôr i tenkého čreva. V tomto štádiu ochorenia hnačky nemusia byť prítomné, časté sú výrazné bolesti brucha, hypotenzia s nutnosťou vazopresorickej podpory. Pacient je bezprostredne ohrozený na živote, mortalita je 30 – 50 %.

Rekurencie môžu mať ťažší ale aj ľahší priebeh ako predchádzajúci atak CDI. Obvykle vznikajú do 2 mesiacov od predchádzajúceho ataku (ochorenia). Pravdepodobnosť vzniku rekurencie sa zvyšuje s počtom atakov. Po prvom ataku sa pravdepodobnosť rekurencie pohybuje v rozmedzí 15 – 25 %. Ak vznikol druhý atak CDI, pravdepodobnosť ďalšej rekurencie je 40 – 50 %. Pacienti s opakovanými rekurenciami CDI sú ohrození dehydratáciou, minerálovým rozvratom, malnutríciou a celkovým vyčerpaním.

Pre rovnaké posúdenie zdravotného stavu pacienta a rizika úmrtia slúžia bodovacie (skórovacie) systémy. Sú prediktormi prežívania pacientov, jednoznačne nám však neindikujú liečebnú schému, ktorú pacient dostane. Používajú sa **ATLAS** (**A**ge, **T**emperature, **L**eucocytes, **A**lbumin, **S**ystemic **A**TB) skóre a **CSI** (**C**lostridium **d**ifficile **S**everity **I**ndex). Sú uvedené v tabuľkách č.21 a č.22.

Tabuľka 21 ATLAS skóre

Parameter	0 bodov	1 bod	2 body
vek	< 60 rokov	60-79 rokov	≥ 80 rokov
telesná teplota	≤ 37,5 °C	37,6-38,5°C	≥ 38,6°C
leukocytóza	< 16 000	16 000 – 25 000	> 25 000
hladina albumínu (g/l)	> 35	26 – 35	≤ 25
Systémová antibiotická liečba počas infekcie (≥ 1 deň)	nie	-	áno

Tabuľka 22 Clostridium difficile Severity Index

Parameter	0 bodov	1 bod
Hladina kreatinínu	≤ 1,5-násobok normy	> 1,5-násobok normy
Leukocytóza	< 20 000	>20 000
Hladina albumínu (g/L)	> 30	< 30

Diagnostika: Pre potvrdenia CDI je nutné vyšetriť stolicu pacienta. Mikrobiologické vyšetrenie stolice je jednoznačne indikované vždy pri podozrení na CDI, naopak nie je indikované ako kontrolné vyšetrenie počas liečby alebo po jej ukončení. Hnačkovitú stolicu, či hliený odoberáme do čistej, vodotesnej skúmavky. Minimálne množstvo je 2 ml. Vzorka by mala byť vyšetrená do 2 hodín od odberu. Toxíny *C. difficile* sú nestabilné, termolabilné, a preto po dlhšom čase už môžeme získať falošne negatívne výsledky. V diagnostike dokazujeme prítomnosť:

- Špecifického antigénu GDH – glutamátdehydrogenáza (ELISA)
 - jednoduchý, rýchly test (15-45 min)
 - negatívny výsledok s veľkou spoľahlivosťou vylučuje možnosť CDI
 - nerozliší toxikogénne od netoxikogénnych kmeňov
- Toxínov A, B (ELISA, imunochromatograficky)
 - jednoduchý, rýchly test (do 2 hod)
 - pozitívny výsledok s veľkou spoľahlivosťou dokumentuje CDI
 - obmedzená citlivosť (60-80%)
- *C.difficile* (Real-time PCR)
 - vysoká citlivosť
 - neumožní rozlíšenie kolonizácie od infekcie

U pacientov so závažnou formou CDI je indikovaná v prípade potreby kolonoskopia alebo flexibilná sigmoidoskopia. Na sliznici hrubého čreva je typický až patognomický nález pseudomembrán pripomínajúcich chumáče bielej vaty. Endoskopický nález je tak typický, že ho môžeme pokladať za ekvivalent mikrobiologického vyšetrenia a môže slúžiť ako konfirmácia CDI, najmä v prípadoch, ak je GDH pozitívne a dôkaz toxínov je negatívny.

Liečba: Liečebná stratégia závisí od štádia a závažnosti ochorenia a od pridružených komorbidít. Vo všeobecnosti môže dôjsť k dvom výsledkom, buď je liečba úspešná alebo nastane zlyhanie liečby. Ak na tretí deň liečby pozorujeme redukciu počtu stolíc či zmenu konzistencie stolice bez prítomnosti

hlienov, liečba je úspešná. Zároveň sa u pacienta nesmie rozvinúť ťažká kolitída či orgánové zlyhanie so septickým šokom. Ak pacient neodpovedá na liečbu, liečba zlyhala.

Všeobecné liečebné odporúčania:

- ak je to možné, okamžité ukončenie liečby ATB počas užívania ktorých došlo k vzniku CDI
- pôvodné antibiotikum nahradiť antibiotikom s užším cieľným spektrom
- rehydratácia, kolitická diéta t. j. nenafukujúca
- lieky tlmiace črevnú peristaltiku (spazmolytiká, opioidy) sú kontraindikované
- lieky tlmiace žalúdočnú aciditu jednoznačne prispievajú k vzniku CDI
- pacientom s nízkou hladinou albumínu sa intravenózne podáva albumín

Liečivá používané v liečbe CDI:

- Metronidazol
 - najstaršie liečivo, v súčasnosti obsolentné
 - podanie perorálne alebo intravenózne
 - lacné, v porovnaní s vankomycínom menej účinné
 - vysoká biologická dostupnosť, úplne sa vstrebe v horných častiach GIT a do hrubého čreva sa dostáva intestinálnou sekréciou
- Vankomycín
 - zlatý štandard
 - pri perorálnom podaní sa nevstrebáva z GIT, preto pôsobí na *C.difficile* priamo
 - podanie perorálne, nazogastricky alebo vo forme vysokej klyzmy
 - lacné, riziko selekcie vankomycín rezistentných enterokokov (VRE)
 - pri recidívach možnosť použitia v pulzoch alebo v taper režime (postupne znižujúce sa dávky)
- Fidaxomicín
 - podanie len perorálne
 - pôsobí selektívne na *C.difficile*, minimálne ovplyvňuje fyziologickú mikroflóru
 - vyššia efektivita oproti vankomycínu, čiastočný efekt na spóry
 - redukuje výskyt recidív o polovicu
 - ideálny pri nutnosti konkomitatnej ATB liečby
 - vyššia cena
- Probiotiká
 - chránia pred kolonizáciou a následnou klinickou CDI
 - najmä *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Saccharomyces boulardii*
 -

Nemedikamentózne liečebné postupy:

- Fekálna bakterioterapia – transplantácia stolice, FMT (z angl. fecal microbiota transplantation)
 - prenos celého mikrobiómu od darcu k príjemcovi
 - nutná pred-liečba CDI, FMT realizujeme až po štandardnej liečbe
 - efektívna najmä pri recidívach
- Kolektómia
 - indikovaná pri toxickom megakolón, perforáciách čreva, ileu
 - subtotálna, totálna alebo axiálna ileostómia s lavážou vankomycínom

Prevencia: Rozlišujeme prevenciu primárnu a sekundárnu. Cieľom **primárnej prevencie** je zabrániť vzniku CDI u rizikových pacientov. Musíme sa vyvarovať neindikovanému podávaniu antibiotík a ich kombináciám, ako aj neindikovanému podávaniu liekov znižujúcich žalúdočnú aciditu, či spazmolytikám. **Sekundárna prevencia** sa zameriava na zabránenie prvej a ďalšej rekurencie CDI u pacientov, ktorí už aspoň raz prekonali CDI. Aby sa znížilo riziko rekurencie CDI, je nutné uvážene indikovať antibiotickú terapiu, inhibítory protónovej pumpy či spazmolytiká. U pacientov, ktorí

prekonali CDI je vhodné užívať probiotiká s overenými kmeňmi. Pacienti by mali byť poučení, že dezinfekcia alkoholovými prípravkami potencuje rast *C.difficile*. Pri liečbe rekurencií je vhodné podávať fidaxomicín, ktorý redukuje riziko opätovnej rekurencie. Pulzná a taper terapia vankomycínom taktiež môže viesť k zníženiu incidencie rekurencií CDI. Ako **prevencia prenosu spór** *C.difficile* je nutné používať bariérové ochranné pomôcky, vyčleniť personál, starajúci sa o pacientov s CDI. Na umývanie rúk ošetrojúceho personálu nie sú vhodné prípravky na báze alkoholu, , nakoľko sú neefektívne proti spóram *C. difficile*. Pacientov je nutné izolovať v samostatných jednolôžkových izbách s vlastnou toaletou, ktoré sa po opustení mechanicky vyčistia a vydezinfikujú sporocidnými prípravkami.

7. Vírusové hepatitídy

prof.MUDr. Pavol Kristian, PhD.

Úvod: Vírusová hepatitída je zápalové ochorenie pečene, ktoré je najčastejšie spôsobené primárne hepatotropnými vírusmi. Do tejto skupiny sa zaraďujú vírusy hepatitídy A, B, C, D a E. Poškodenie pečene môžu takisto vyvolávať aj sekundárne hepatotropné vírusy (EBV, CMV, ostatné herpesvírusy, vírusy hemoragických horúčok a mnohé ďalšie). Tieto sú obvykle sprevádzané poškodením pečene ľahšieho stupňa s kratším trvaním, pričom často dominujú mimopečeňové príznaky ochorenia.

Primárne hepatotropné vírusy môžeme rozdeliť na dve skupiny. Pre prvú, do ktorej patria vírusy hepatitídy A a E (HAV a HEV), je typický **fekálno-orálny prenos** a akútny priebeh infekcie bez prechodu do chronicity. Druhú tvoria vírusy hepatitídy B, C a D (HBV, HCV a HDV) s **parenterálnym spôsobom prenosu** a sklonom k chronickej infekcii (tabuľka č.23).

Tabuľka 23 Charakteristika primárne hepatotropných vírusov

	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
Nukleová kyselina vírusu	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA
Čeľaď (rod)	<i>Picornaviridae</i> (Hepatovirus)	<i>Hepadnaviridae</i> (Orthohepadnavirus)	<i>Flaviviridae</i> (Hepacivirus)	satelitný vírus Deltavirus	<i>Hepeviridae</i> (Hepevirus)
Zdroj vírusu	stolica	krv, telesné tekutiny	krv, telesné tekutiny	krv, telesné tekutiny	stolica
Typický prenos	fekálno-orálny	parenterálny, sexuálny, vertikálny	parenterálny, sexuálny, vertikálny	parenterálny, sexuálny	fekálno-orálny
Inkubačná doba (priemer)	15 – 50 dní (28 dní)	30 – 180 dní (60 – 90 dní)	15 – 150 dní (50 dní)	KI*: 30 – 180 dní (60 – 90 dní) SI*: 15 – 60 dní	15 – 70 dní (40 dní)
Chronická infekcia	nie	možná	častá	častá	výnimočne

* KI = koinfekcia, SI = superinfekcia

7.1 Klinický priebeh vírusovej hepatitídy

Vírusy hepatitídy A až E môžu spôsobovať akútne alebo chronické infekcie, ktorých klinický priebeh a dôsledky sú značne variabilné. **Akútne infekcie** môžu byť vyvolané všetkými primárne hepatotropnými vírusmi a prebiehajú ako rôzne závažné akútne hepatitídy, od bezpríznakovej až po život ohrozujúcu fulminantnú formu. Infekcie trvajúce viac ako 6 mesiacov sa označujú ako **chronické**. Chronické hepatitídy spôsobujú len vírusy hepatitídy B, C a D, výnimočne aj E. V prípade vírusu HBV existuje aj forma chronickej infekcie bez aktívne prebiehajúceho zápalu označovaná tiež ako nosičstvo vírusu. U ostatných vírusov hepatitíd sa forma nosičstva nevyskytuje.

Klinický obraz **akútnej hepatitídy** je podobný pri infekciách všetkými primárne hepatotropnými vírusmi a bez laboratórneho dôkazu nie je možné spoľahlivo určiť konkrétneho vyvolávateľa. Typický priebeh akútnej vírusovej hepatitídy sa rozdeľuje do 3 štádií:

- **prodromálne (preikterické) štádium** je iniciálnou fázou, ktorá sa začína po uplynutí inkubačnej doby. Prejavuje sa nešpecifickými príznakmi ako sú **únava a slabosť**, časté sú takzvané **chrípke podobné príznaky** - zvýšená teplota, nádcha, známky kataru horných dýchacích ciest, ako aj myalgie a bolesti hlavy. Ďalej sa pridružujú **gastrointestinálne príznaky**, hlavne nechutenstvo až odpor k jedlu, nauzea, zvracanie, pocit plnosti a nafukovania, či tupé bolesti pod pravým rebrovým oblúkom a v epigastriu.
- v **ikterickom štádiu** dochádza k poklesu teplôt, ktoré sa najčastejšie úplne normalizujú alebo pretrvávajú len **subfebrility**. Pacienti pozorujú **tmavší moč, ikterus kože, sklér a slizníc**. Asi 10% chorých pociťuje svrbenie kože. Vracia sa chuť do jedla, pacient sa cíti celkovo lepšie. Niekedy dlhšie pretrváva pocit únavy. Objektívne je typická **hepatomegália**, zriedkavejšie je hmatná aj slezina. Ikterické štádium obvykle pretrváva niekoľko týždňov.
- v **rekonvalescentnom štádiu** dochádza postupne k normalizácii narušených funkcií. Niekedy nápadne stúpne diuréza (polyurická kríza), inokedy sa zvyšuje postupne. Upravuje sa farba stolice a moča. Výrazne sa zvyšuje chuť do jedla, pacient nadobúda svoju pôvodnú hmotnosť, niekedy ju aj prekračuje. Úplné klinické zhojenie nastáva obvykle za 3 až 4 mesiace od začiatku ochorenia.

Pod typickým obrazom akútnej hepatitídy s prejavmi ikteru prebieha len asi 20% prípadov (ikterická forma). Podľa prítomnosti klinických a laboratórnych známk ochorenia rozlišujeme nasledovné formy priebehu:

- **inaparentná forma** – bez akýchkoľvek klinických príznakov a laboratórnych zmien, prítomná len imunologická odpoveď (objavenie sa protilátok)
- **asymptomatická forma** – sú zistiteľné aj biochemické a histologické zmeny, ale chorí nemajú ani subjektívne ťažkosti, ani objektívny nález svedčiaci pre pečenné ochorenie
- **abortívna forma** – klinicky celkom ľahké necharakteristické ochorenie s chrípkovou alebo gastrointestinálnou symptomatológiou nijako nepripomínajúce ochorenie pečene
- **anikterická forma** – bez klinických a laboratórnych známk ikteru, ostatné príznaky môžu byť prítomné ako u ikterickej formy, vo všeobecnosti má ľahší priebeh, hoci sa môže vyvinúť i ťažká hepatitída s dystrofiou pečene končiaca exitom
- **cholestatická forma** – charakterizovaná výrazným ikterom pri intrahepatálnej cholestáze, ikterus je intenzívny a protrahovaný sprevádzaný pruritom, stolica je acholická, moč tmavý, táto forma je častejšia vo vyšších vekových skupinách, hlavne u hepatitídy B
- **protrahovaná forma** – predĺžená ikterická fáza od 2 do 6 mesiacov, ktorá si zachováva morfológické známky obdobia plne rozvinutého ochorenia, môže prechádzať do chronicity
- **perzistujúca forma** – predĺžený priebeh vo fáze rekonvalescencie (po vymiznutí ikteru) s dobrou prognózou
- **relaps** – nové vzplanutie ešte prebiehajúceho ochorenia
- **recidíva** – nové objavenie sa príznakov v rekonvalescencii.

Najťažšou formou vírusového zápalu pečene je **fulminantná hepatitída**. Ide o náhlu a závažnú poruchu funkcie pečene u predtým zdravej osoby. K príznakom pečenného zlyhania dochádza do 8 týždňov od objavenia sa prvých symptómov alebo ožltnutia. Najčastejšou príčinou býva vírusová hepatitída B (viac ako v polovici prípadov) alebo A. Vírus hepatitídy D môže spôsobovať fulminantné formy ochorenia u pacientov so súčasťou koinfekciou HBV - HDV. U hepatitídy E je fulminantný priebeh s úmrtím popisovaný predovšetkým u gravidných žien (maximum v treťom trimestri), kde dosahuje až 20%.

7.2 Vírusová hepatitída A

Úvod: Vírus hepatitídy A (HAV) bol objavený v roku 1973 v stolici dobrovoľníkov, u ktorých sa vyvinula akútna hepatitída po podaní filtrátu stolice chorých s akútnou hepatitídou.

Etiológia: Morfológicky ide o vírus s kubickou symetriou tvaru dvadsaťstena o veľkosti 27 nm, ktorý nemá ochranný obalový proteín. Obsahuje jednovláknovú RNA a zaraďuje sa do čeľade *Picornaviridae* a rodu Hepatovirus. Pečeň je jediným miestom replikácie vírusu. Okrem človeka sú k infekcii vnímaví rôzni primáti, predovšetkým šimpanzi.

Epidemiológia: Hepatitída A je rozšírená po celom svete. Vyskytuje sa sporadicky aj v epidémiách. Ročne sa na svete udáva približne 1,5 milióna potvrdených klinických prípadov hepatitídy A, ale skutočný výskyt infekcie je pravdepodobne až desaťkrát vyšší. Najčastejšia je v rozvojových krajinách s nižším hygienickým štandardom. Premorenosť obyvateľstva je v rôznych krajinách odlišná. Kým vo vyspelých krajinách infekciu prekonala viac ako polovica dospelých, v rozvojových krajinách má protilátky proti hepatitíde až 90% detí už vo veku 10 rokov. V krajinách s miernym podnebím je typický sezónny výskyt s prevahou ochorení na jeseň a začiatkom zimy. Podľa Úradu verejného zdravotníctva SR je na Slovensku ročne hlásených niekoľko sto prípadov hepatitídy A. V určitých intervaloch približne s 5-10 ročným odstupom je možné pozorovať zvýšený výskyt hepatitídy A u vnímavej populácie vo forme lokálnych epidémií. Najvyššia prevalencia je pozorovaná vo vekových skupinách detí predškolského a školského veku, často však môžu byť infikovaní aj neimúnni dospelí.

K **prenosu hepatitídy A** dochádza z človeka na človeka hlavne pri **úzkom kontakte** napr. v domácnosti, školských a predškolských zariadeniach, detských domovoch a zariadeniach starostlivosti o mentálne postihnuté osoby a podobne. Tento spôsob prenosu sa môže uplatniť aj pri sexuálnom styku. **Nepriamy prenos** kontaminovanou vodou a stravou (napr. nekontrolované vodné zdroje, potraviny a nápoje vrátane kociek ľadu od infikovaných výrobcov alebo predajcov) je závislý od dodržiavania a kontroly hygienických štandardov. Zvýšenému riziku infekcie sú vystavení aj cestovatelia do rozvojových krajín. **Prameňom nákazy** je **chorý človek** alebo infikovaná osoba so subklinickou formou nákazy.

Patogenéza: Infekcia hepatocytov vírusom HAV spôsobuje len minimálne morfológické zmeny buniek. Predpokladá sa, že poškodenie hepatocytov vzniká sekundárne ako dôsledok imunitnej odpovede hostiteľa. Svedčí pre to aj fakt, že priamy cytopatický efekt vírusu sa pokusmi na infikovaných tkanivových kultúrach nepotvrdil. Naopak, bola zistená korelácia medzi imunitnou odpoveďou a prejavmi poškodenia hepatocytov. Ukázalo sa, že cytotoxické T lymfocyty rozpoznávajú a ničia bunky infikované vírusom HAV. Táto aktivita korešponduje so vzostupom hladín ALT. Celulárna imunitná odpoveď takto predstavuje hlavný patomechanizmus poškodenia pečene pri hepatitíde A.

Inkubačná doba: 15 – 50 dní (priemerne 28 dní)

Klinický obraz: Vírusová hepatitída A prebieha ako typická akútna vírusová hepatitída, má priaznivú prognózu, úmrtnosť je menšia ako 0,5%. Infekcia HAV nevedie k chronickej hepatitíde ani k nosičstvu.

Diagnostika: Vyšetrenie protilátok proti vírusu hepatitídy A, anti-HAV. Pre akútne ochorenie je charakteristický dôkaz protilátok v triede IgM, ktoré postupne behom 3-6 mesiacov po infekcii vymiznú. Prítomnosť protilátok v triede IgG svedčí pre skoršiu infekciu. Protilátky anti-HAV IgG pretrvávajú po celý život a zabezpečujú trvalú imunitu. Sú prítomné dlhodobo po prekonaní hepatitídy A alebo po očkovaní. Dôkaz vírusu v stolici podobne ako dôkaz vírusovej RNA v krvi metódou PCR sa v klinickej praxi nevyužíva.

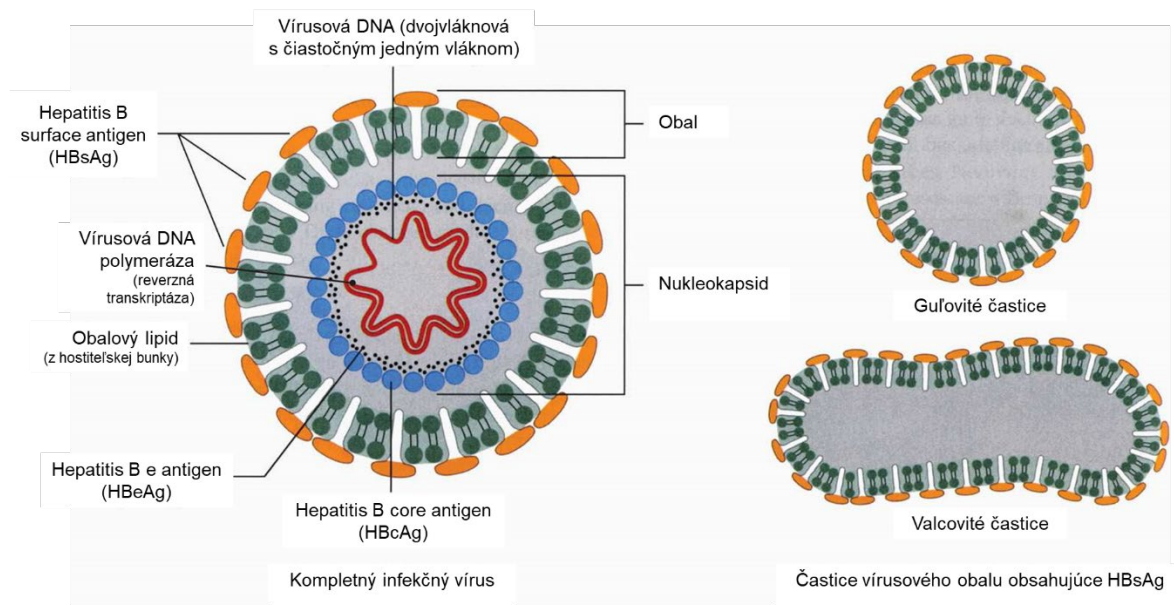
Liečba: Základom liečby akútnej vírusovej hepatitídy A je fyzické a psychické šetrenie a dietetické opatrenia. Vhodná je tradičná glycidová strava s nízkym obsahom tuku, neskôr racionálna strava s vyšším obsahom proteínov. Pri výraznom nechutenstve alebo celkovej intoxikácii sa podávajú infúzie glukózy. V liečbe sa odporúča tiež podávanie vitamínov a rôznych hepatoprotektívnych látok.

Prevencia: Najúčinnějšíou prevenciou je očkovanie. Proti hepatitíde A sa používa neživá vakcína obsahujúca inaktivovaný vírus. Odporúča sa podanie dvoch dávok vakcíny, druhá booster dávka sa podáva 6 mesiacov po základnom očkovaní. Ochrana po očkovaní je dlhodobá až celoživotná.

7.3 Vírusová hepatitída B

Úvod: V roku 1965 bol po prvý krát objavený antigén v sére austrálskeho domorodca, ktorý sa neskôr opakovane potvrdil u pacientov s vírusovou hepatitídou. Tento antigén, dnes známy ako povrchový antigén vírusu hepatitídy B (HBsAg), bol nazvaný ako Austrálsky antigén.

Etiológia: Kompletný vírus hepatitídy B (HBV), tzv. Daneho častice sa skladá z obalu a nukleokapsidu. Nukleokapsid obsahuje dvojvláknovú cirkulárnu molekulu DNA, DNA polymerázu, jadrový antigén c (HBcAg) a antigén e (HBeAg), ktorý predstavuje bielkovinovú podjednotku jadra. Obal obsahuje povrchový antigén s (HBsAg) (obr.15).



Obrázok 15 Schéma vírusu hepatitídy B

Epidemiológia: Infekcia vírusom hepatitídy B je jednou z najčastejších infekcií na svete. Podľa údajov WHO až jedna tretina svetovej populácie je počas života infikovaná vírusom HBV, pričom počet chronicky infikovaných dosahuje 296 miliónov. Na Slovensku sa predpokladá, že prevalencia HBsAg dosahuje menej ako 2% populácie. Ročne je hlásených asi 500-600 novozistených prípadov infekcie, z toho asi 2/3 tvoria prípady asymptomatického nosičstva vírusu HBV. Počet akútnych hepatitíd má najmä zásluhou očkovania dlhodobu klesajúcu tendenciu. Od celoslovenského priemeru sa značne odlišuje situácia v rómskej populácii, kde bola zistená niekoľkonásobne vyššia prevalencia HBsAg dosahujúca až 12,5%.

Prameňom nákazy je len **infikovaný človek**. Vírus hepatitídy B sa prenáša krvou a telesnými tekutinami. Vírus môže prežívať mimo tela na suchom povrchu až 10 dní. Vo vysoko endemických oblastiach sveta sa infekcia prenáša predovšetkým vertikálnym spôsobom (z matky na dieťa). Vo vyspelých krajinách je naopak najčastejší prenos sexuálnou cestou alebo intravenóznym užívaním drog. Medzi rizikové skupiny obyvateľstva najviac ohrozené HBV infekciou patria najmä promiskuitné osoby,

homosexuáli, intravenózní narkomani, novorodenci HBsAg pozitívnych matiek, rodinné (domáce) kontakty infikovaných, zdravotníckí pracovníci, obyvatelia rôznych domovov a ústavov, pacienti po transplantáciách, s obličkovým zlyhaním, hemofilici, onkologickí pacienti a podobne.

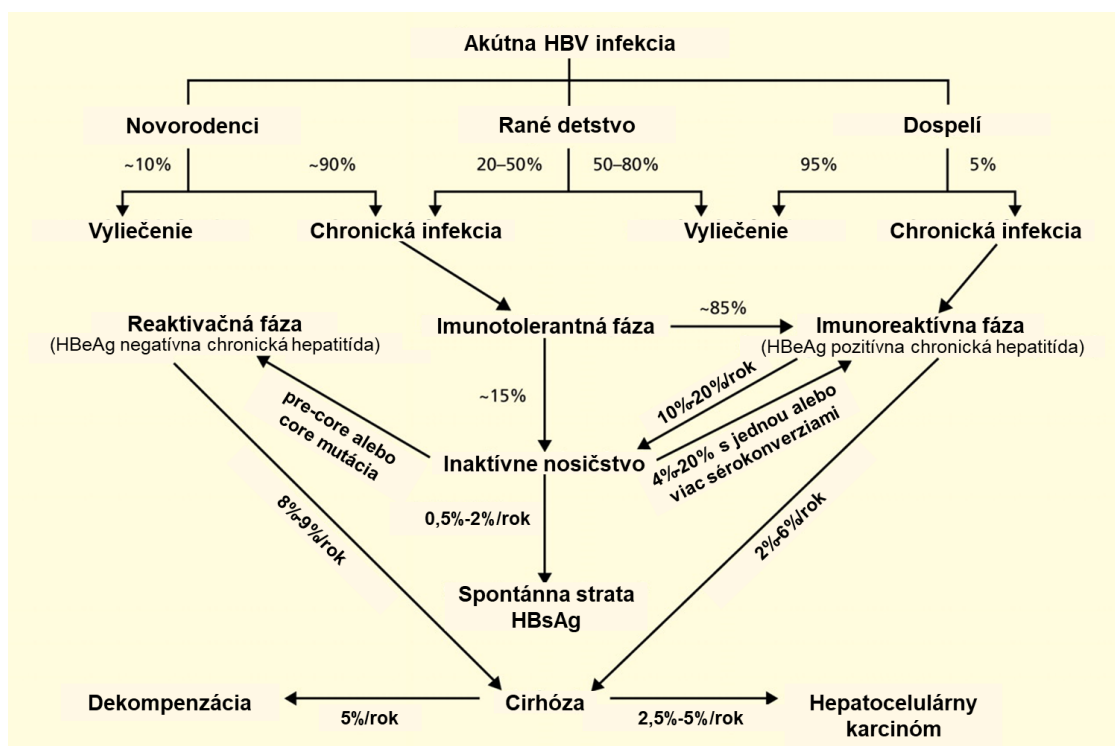
Patogenéza: HBV je jedinečný svojim spôsobom replikácie. Po vstupe vírusu do pečenej bunky dochádza k prestupu vírusovej DNA do jadra bunky. Následne dochádza k transkripcii vírusovej DNA na RNA so syntézou príslušných proteínov HBV. Pri infekcii indukuje antivírusovú imunitnú odpoveď, ktorá môže viesť na jednej strane k jej odstráneniu, na druhej pri nedostatočnom efekte k perzistujúcemu nekroticko-zápalovému ochoreniu pečene.

Inkubačná doba: 30 – 180 dní, priemerne 60 – 90 dní.

Klinický obraz: Akútna vírusová hepatitída B môže prebiehať ako typická akútna vírusová hepatitída. Jej priebeh býva závažnejší ako pri iných vírusových hepatitídach, pričom fulminantný priebeh pozorujeme u menej ako 1% prípadov. Môže prebiehať aj asymptomaticky (obrázok 16).

Prechod do **chronicity** závisí od veku pacienta a stavu jeho imunitného systému:

- ak sa nakazí novorodenec alebo dieťa do 1 roka - pravdepodobnosť vzniku chronickej fázy je až 90%
- ak sa nakazí dieťa do veku 6 rokov - pravdepodobnosť vzniku chronickej fázy je 30-50%
- ak sa nakazí dospelý človek - pravdepodobnosť vzniku chronickej fázy je len 5%



Obrázok 16 Prirodzený priebeh HBV infekcie

Chronická HBV infekcia je dynamický proces, ktorý reflektuje interakciu medzi vírusovou replikáciou a imunitnou odpoveďou hostiteľa. Nie všetci pacienti s chronickou HBV infekciou majú aj chronickú hepatitídu B (CHB). Prirodzený priebeh chronickej infekcie sa najnovšie schématicky rozdeľuje do 5 fáz (tabuľka č.24).

Tabuľka 24 Fázy chronickej infekcie vírusom HBV

	HBeAg pozitívna		HBeAg negatívna		HBsAg negatívna fáza
	Chronická infekcia	Chronická hepatitída	Chronická infekcia	Chronická hepatitída	
koncentrácia HBsAg	vysoká	stredná až vysoká	nízka	stredná	nezistená (anti-HBc +, anti-HBs +/-)
HBeAg	pozitívny	pozitívny	negatívny	negatívny	negatívny
HBV DNA	>10 ⁷ IU/ml	10 ⁴ -10 ⁷ IU/ml	<2.000 IU/ml*	>2.000 IU/ml	nedetekovateľná
ALT	v norme	zvýšené	v norme	zvýšené**	v norme
Postihnutie pečene	žiadne / minimálne	stredné / ťažké	žiadne	stredné / ťažké	ako pred vymiznutím HBsAg
Pôvodná terminológia	Imunotolerantná fáza	Imunoreaktívna fáza	Inaktívne nosičstvo	Reaktivačná fáza	Okultná HBV infekcia

*u niektorých pacientov až do 20.000 IU/ml; **trvale alebo intermitentne

Nekomplikovaný priebeh chronickej vírusovej hepatitídy B je obvykle **asymptomatický**. V symptomatických prípadoch býva málo charakteristický, symptómy sú nekonštantné a mierne. Väčšina pacientov má trvale alebo intermitentne zvýšenú aktivitu aminotransferáz v sére. V priebehu vírusovej hepatitídy B sa môžu vyskytnúť aj viaceré **extrahepatálne prejavy** spôsobené tvorbou imunokomplexov ako sú kožné exantémy, polyartralgie až artritídy, tendovaginitídy, perikarditída, pleuritída, polyradikuloneuritída, polyarteritída, postihnutie stredných a malých tepien, glomerulonefritída, esenciálna zmiešaná kryoglobulinémia alebo Guillain-Barrého syndróm. Ak je chronická hepatitída B neliečená môže progredovať do **cirhózy pečene** a/alebo **hepatocelulárneho karcinómu**.

Diagnostika: Skríningovým vyšetrením na zistenie prítomnosti infekcie je vyšetrenie povrchového antigénu **HBsAg**, ktoré však nerozlíši akútnu infekciu od chronickej. Protilátky **anti-HBs** sa obvykle objavujú po niekoľkých mesiacoch od vymiznutia HBsAg. Pretrvávajú dlhodobo a sú známkou imunity po prekonanej HBV infekcii alebo po vakcinácii. **HBeAg** sa v krvi nestanovuje, diagnostický význam má stanovovanie protilátok **anti-HBc**. Protilátky **anti-HBc IgM** sú prvé detekovateľné protilátky, čo sa využíva aj na potvrdenie akútnej infekcie. Po prekonaní ochorenia, teda po niekoľkých mesiacoch až roku, vymiznú. Protilátky triedy **IgG (anti-HBc IgG)** sa dajú zistiť mnoho rokov po infekcii a zrejme pretrvávajú po celý život. Svedčia buď o prekonaní ochorenia alebo o prebiehajúcej chronickej infekcii. Ďalší antigén, **HBeAg**, je sekrečný antigén detekovateľný aj v plazme. Objavuje sa krátko po HBsAg a je prítomný prakticky vo všetkých prípadoch akútnej infekcie. Vymiznutie HBeAg a objavenie sa protilátok **anti-HBe** sa označuje ako sérokonverzia a je známkou zastavenia replikácie vírusu počas rekonvalescencie. Naopak pretrvávanie HBeAg pozitivity v prípade chronickej infekcie je známkou pokračujúcej vysokej replikácie vírusu a dôležitým ukazovateľom infekciozity, aktivity a závažnosti ochorenia. Na druhej strane prítomnosť protilátok anti-HBe pri chronickej infekcii svedčí pre asymptomatické nosičstvo vírusu HBV s nízkym rizikom infekciozity alebo pre prípady chronickej infekcie mutantným typom vírusu hepatitídy B, u ktorých je aj napriek HBeAg negativite a anti-HBe pozitivite ochorenie aktívne a môže progredovať do vážneho poškodenia pečene. V súčasnosti sa neoddeliteľnou súčasťou diagnostiky hepatitídy B stalo aj kvantitatívne stanovenie HBV DNA v krvi.

Jeho význam je predovšetkým v rozlíšení rôznych fáz chronickej HBV infekcie a je potrebné aj pre indikáciu antivírusovej liečby.

Tabuľka 25 Interpretácia významu markerov vírusovej hepatitídy B

HBsAg	akútna alebo chronická infekcia vírusom hepatitídy B
anti-HBs	imunita proti hepatitíde B (stav po prekonaní infekcie alebo po očkovaní)
HBeAg	vysoká replikácia vírusu (akútna hepatitída B, chronická hepatitída B, imunotolerantná fáza chronickej infekcie)
anti-HBe	nízka až nulová replikácia vírusu (rekonvalescencia, asymptomatické nosičstvo HBV) alebo reaktivačná fáza (chronická hepatitída B s pre-core alebo core mutáciou HBV)
anti-HBc IgM	akútna hepatitída B (vysoký titer) chronická hepatitída B (nízky titer)
anti-HBc IgG	stav po infekcii vírusom hepatitídy B (súčasne HBsAg negativita) chronická infekcia vírusom hepatitídy B (súčasne HBsAg pozitivita a anti-HBc IgM negativita) akútna hepatitída B (súčasne HBsAg aj anti-HBc IgM pozitivita)
HBV DNA	priamy dôkaz replikácie vírusu a jeho prítomnosti v sére

Liečba: Liečba akútnej hepatitídy B je vo väčšine prípadov obdobná ako pri akútnej hepatitíde A. Niektorí pacienti s fulminantnou hepatitídou B alebo ťažkou protrahovanou subakútnou nekrotickou pečene môžu profitovať z liečby nukleozidovými alebo nukleotidovými analógmi. Na liečbu chronickej hepatitídy B sú indikovaní všetci pacienti s HBeAg pozitívnou aj HBeAg negatívnou chronickou hepatitídou B (CHB). Cieľom liečby je zastavenie progresie ochorenia do cirhózy a zabránenie vzniku hepatocelulárneho karcinómu, úplná eradikácia vírusu HBV z organizmu nateraz nie je možná. V liečbe využívame nukleotidové a nukleozidové analógy (tenofovir, entekavir). Výhodou ich použitia je perorálne podávanie a minimum nežiadúcich účinkov. Celková dĺžka liečby nie je časovo ohraničená (obvykle je mnohoročná).

Prevencia: Proti hepatitíde B sa používa rekombinantná **vakcína obsahujúca HBsAg**. Podáva sa v troch dávkach, dávkovacia schéma zahŕňa podanie na 0., 1. a 6. mesiac. Nižšia úspešnosť vakcíny sa udáva u starších alebo imunokompromitovaných osôb. Na Slovensku bolo v roku 1998 zavedené plošné očkovanie novorodencov, ku ktorému pribudlo od roku 2004 očkovanie adolescentov v 11. roku života. Aktívna imunizácia sa realizuje aj u osôb vo zvýšenom riziku nákazy (zdravotnícki pracovníci, študenti lekárskeho fakúlt, hemodialyzovaní pacienti, cestujúci s dlhším pobytom v zahraničí, sexuálni partneri HBsAg pozitívnych osôb a pod.). Očkovanie proti hepatitíde B chráni súčasne proti hepatitíde D.

V prípade hepatitídy B máme k dispozícii aj pasívnu imunizáciu v podobe ľudského imunoglobulínu proti hepatitíde B. Táto sa používa v kombinácii s aktívnou imunizáciou na prevenciu vertikálneho prenosu HBV infekcie z HBsAg pozitívnych matiek na ich novorodencov (podanie potrebné do 12 hodín po pôrode) a na postexpozičnú profylaxiu u neimúnnych osôb, ktoré prišli do kontaktu s kontaminovaným materiálom alebo mali pohlavný styk s HBV infikovanou osobou. Imunoglobulín proti hepatitíde B sa tiež používa spolu s antivírusovou liečbou na prevenciu rekurencie HBV infekcie u pacientov po transplantácii pečene pre chronickú hepatitídu B.

7.4 Vírusová hepatitída C

Úvod: Po objavení vírusov hepatitídy A a B sa ukázalo, že existuje stále veľká skupina akútnych aj chronických ochorení pečene, u ktorých sa predpokladala vírusová etiológia. Boli označené ako hepatitídy non-A, non-B (NANB), pričom práve vírusy NANB mali byť zodpovedné za väčšinu prípadov post-transfúzných hepatitíd. Až v roku 1989 sa pomocou nových molekulárno-biologických metód podarilo vyklonovať časti nového vírusu označeného ako vírus hepatitídy C a vyvinúť prvý diagnostický test.

Etiológia: Vírus hepatitídy C (HCV) je malý obalený vírus veľkosti 55-65 nm obsahujúci jednovláknovú RNA. HCV sa zaraďuje do rodu Hepacivirus čeľade *Flaviviridae*. Okrem ľudí môže infikovať len šimpanzy. Vírus sa vyznačuje značnou genetickou heterogenitou. Na základe genetickej diverzity je v súčasnosti známych 7 genotypov a 67 subtypov. Jednotlivé genotypy sa líšia svojou geografickou distribúciou ako aj klinickým významom.

Epidemiológia: Vírusom hepatitídy C je na svete infikovaných približne 58 miliónov ľudí. Na základe dvoch veľkých epidemiologických prieskumov sa odhaduje anti-HCV prevalencia na Slovensku v bežnej populácii na 1,4%, pričom HCV RNA pozitivita sa potvrdila asi v polovici prípadov, t.j. 0,7%. Z toho vyplýva aj odhadovaný počet okolo 30.000 osôb s chronickou hepatitídou C. Posledné roky je hlásených v priemere okolo 300 novozistených prípadov za rok, z čoho asi 80% tvoria chronické hepatitídy C.

Vírus hepatitídy C sa prenáša prevažne **priamym kontaktom s krvou**. Intravenózne užívanie drog predstavuje najväčšie riziko nákazy. Vyše 60% nových prípadov infekcie pochádza z tohto zdroja. V minulosti sa mnoho osôb infikovalo pri transfúzii krvi alebo krvných derivátov. Od roku 1992, kedy bolo zavedené rutinné testovanie darcov, prestal byť tento spôsob prenosu vo vyspelých štátoch hrozbou. K nálezom krvnou cestou dochádza aj pri spoločnom používaní niektorých kontaminovaných predmetov ako sú zubné kefky, holiace strojčeky, manikúra, nástroje na tetovanie alebo piercing. Vírus hepatitídy C sa môže prenášať aj sexuálnym stykom. Tento spôsob nákazy však predstavuje oveľa menšie riziko ako u hepatitídy B. Podobne zriedkavý je aj vertikálny prenos HCV, pravdepodobnosť infikovania dieťaťa počas pôrodu je len 2-6%. Prenos infekcie z matky na dieťa počas kojenia je veľmi vzácny. Približne u 40% prípadov infekcie ostáva zdroj infekcie neobjasnený.

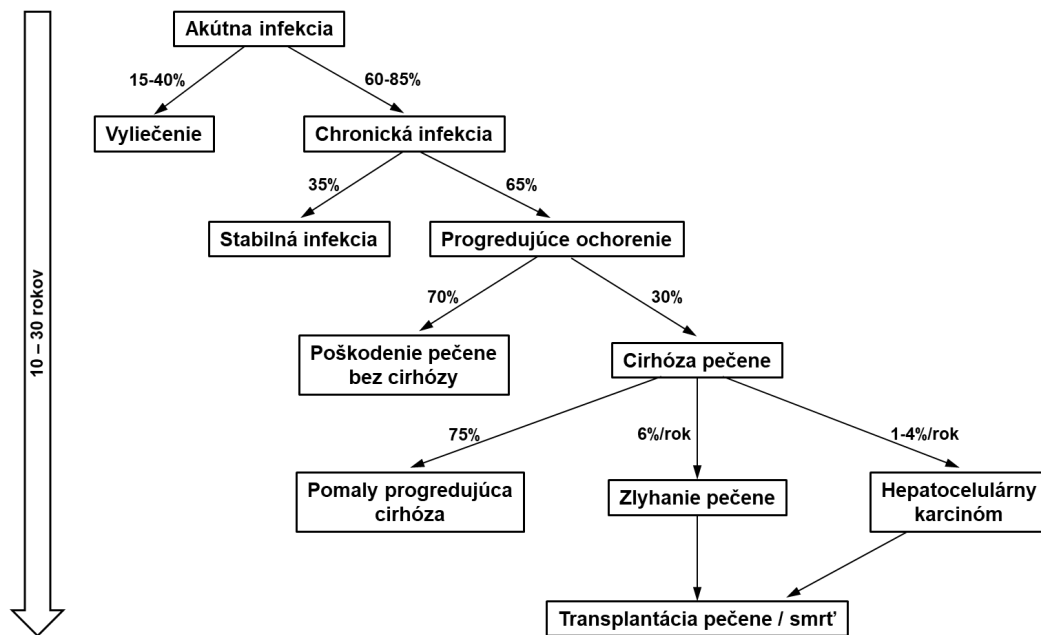
Medzi rizikové skupiny najviac ohrozené HCV infekciou patria osoby, ktoré dostali krvnú transfúziu pred rokom 1992, užívali injekčne podávané drogy, mali urobené tetovanie, piercing, akupunktúru či zubné ošetrovanie za nedostatočne sterilných podmienok alebo často striedajú sexuálnych partnerov.

Patogenéza: Vírus hepatitídy C sa takisto považuje za necytopatický vírus. Je schopný uniknúť spod kontroly vrodenej aj získanej imunity u 60-80% pacientov a spôsobuje tak chronickú hepatitídu. Reakcia cytotoxických lymfocytov pri následných pokusoch o eradikáciu vírusu prispieva k poškodeniu pečene. Rýchlosť progresie zápalu a fibrózy pri chronickej infekcii u jednotlivých pacientov určujú aj viaceré genetické a environmentálne faktory, ako sú steatóza, oxidačný stres a inzulínová rezistencia.

Inkubačná doba: 15 – 150 dní (50 dní)

Klinický obraz: **Hepatitída C** často prebieha klinicky inaparentne. Väčšina pacientov s akútnou infekciou je bez symptómov, len u menšej časti sa vyvinie ikterus. Úmrtnosť v akútnom štádiu je takmer nulová. Naopak, prechod do chronicity je pomerne vysoký, podľa rozličných štúdií je približne v rozmedzí od 50 do 90%. Aj chronická hepatitída C (CHC) prebieha v absolútnej väčšine prípadov asymptomaticky, inokedy sú príznaky pomerne nevýrazné a nešpecifické (obrázok 17). Často sa prvý krát manifestuje až v štádiu komplikácií. Až 25% pacientov s CHC môže mať aktivitu aminotransferáz

trvale v norme. Ochorenie progreduje pomaly a predpokladá sa, že v priebehu 20 rokov sa asi u 8 až 25% pacientov vyvinie cirhóza, z toho asi 3 až 6% prejde do hepatocelulárneho karcinómu.



Obrázok 17 Prirodzený priebeh HCV infekcie

Diagnostika: V prípade hepatitídy C sa sérologický dôkaz HCV infekcie opiera o stanovovanie **anti-HCV protilátok**, ktoré sú vhodné aj ako skrínigové vyšetrenie. Anti-HCV pozitivita znamená, že pacient sa v priebehu svojho života dostal do kontaktu s vírusom HCV, ale neumožňuje odlišiť akútnu hepatitídu C od chronickej, ani od stavov po prekonaní hepatitídy C a uzdravení. V prípade dôkazu protilátok anti-HCV je preto nutné doplniť aj vyšetrenie na prítomnosť **HCV RNA** (kvalitatívne alebo kvantitívne vyšetrenie) v sére pacienta pomocou PCR.

Liečba: Antivírusová liečba akútnej hepatitídy C je indikovaná za účelom zabránenia prechodu infekcie do chronicity. V súčasnosti sa najnovšie európske odporúčania prikláňajú k použitiu tzv. priamo účinkujúcich antivirov (DAAs, angl. direct acting antivirals) po dobu 8 týždňov. Uvedená liečba vedie k vyliečeniu takmer všetkých pacientov a má minimum nežiaducich účinkov. Vzhľadom na častý asymptomatický priebeh sú záchyt a teda aj liečba hepatitídy C v akútnom štádiu v praxi pomerne zriedkavé.

Liečbu je potrebné zvážiť u všetkých pacientov s potvrdenou chronickou hepatitídou C (doteraz neliečených aj liečených, s kompenzovaným aj dekompenzovaným ochorením). Pri chronickej hepatitídy C (CHC) je možné na rozdiel od CHB dosiahnuť úplné odstránenie vírusu z organizmu. Z laboratórneho hľadiska hovoríme o trvalej virologickej odpovedi (SVR, angl. sustained viral response), ak antivírusovou liečbou dosiahneme vymiznutie HCV RNA. Najlepšou voľbou v súčasnosti sú u všetkých pacientov s CHC tzv. priamo účinkujúce antivirov (DAAs, angl. direct acting antivirals). Medzi najčastejšie používané molekuly patria: sofosbuvir/velpatasvir a glekaprevir/pibrentasvir. Ide o nové molekuly, ktoré zasahujú do replikačného cyklu vírusu hepatitídy C. Celková dĺžka liečby závisí od viacerých faktorov, predovšetkým od genotypu a subtypu vírusu, od prítomnosti cirhózy pečene a od predchádzajúcej antivírusovej liečby. Obvykle však trvá 8 alebo 12 týždňov. Dosiahnutie trvalej virologickej odpovede je možné u 95-100% pacientov, vrátane pacientov s cirhózou. Vzhľadom na tento nebývalý pokrok v liečbe CHC si stanovila Svetová zdravotnícka organizácia za dlhodobý cieľ úplnú eradikáciu hepatitídy C.

Prevenia: V prípade hepatitídy C nie je v súčasnosti dostupná žiadna účinná pasívna ani aktívna imunizácia. V prevencii ochorenia sa uplatňujú predovšetkým zásady na zabránenie parenterálneho prenosu infekcie.

7.5 Vírusová hepatitída D

Úvod: Vírus hepatitídy D bol objavený v roku 1977. Ide o vírus, ktorý nie je schopný samostatnej replikácie.

Etiológia: Vírus hepatitídy D (delta vírus, HDV) je veľmi malá častica (36 nm) obsahujúca jednovláknovú RNA a obalená HBsAg. Ide o defektný vírus schopný replikácie len za pomoci vírusu hepatitídy B. Prítomnosť HBV je potrebná pre syntézu obalového proteínu zloženého z HBsAg. Zatiaľ bolo identifikovaných 8 genotypov HDV s ich charakteristickým výskytom v rôznych geografických oblastiach ako aj možným vplyvom na priebeh ochorenia.

Epidemiológia: Výskyt hepatitídy D vo svete sa odhaduje asi na 15-20 miliónov infikovaných. Incidencia HDV infekcie významne poklesla so zavedeným očkovacím programom proti hepatitíde B. Na Slovensku sa hepatitída D endemicky nevyskytuje a na túto infekciu je potrebné myslieť najskôr u cestovateľov ako na možnú importovnú nákazu.

Patogenéza: Predpokladá sa, že HDV infekcia je najmä imunitne mediované ochorenie. Z pohľadu vzájomnej interakcie vírusov sa zistilo, že vírus HDV často potláča replikáciu HBV a 70-90% pacientov je HBeAg negatívnych s nízkou hladinou HBV DNA.

Vírus hepatitídy D sa prenáša podobne ako HBV parenterálnym spôsobom. Riziko je významné predovšetkým pri opakovanej expozícii napr. u intravenózných narkomanov, hemofilikov alebo pacientov s opakovanými transfúziami. Ďalšie cesty prenosu predstavuje blízky interpersonálny kontakt (drobné otvorené kožné lézie) alebo prenos v domácnosti. Sexuálny prenos HDV je menej častý ako u HBV, má význam hlavne u promiskuitných osôb. Infikovanie zdravotníckych pracovníkov alebo prenos z matky na dieťa sú zriedkavé.

Inkubačná doba: pri koinfekcii: 30 – 180 dní (priemerne 60-90 dní), pri superinfekcii 15 – 60

Klinický obraz: Vírus hepatitídy D má v prípade **koinfekcie** s HBV tendenciu spôsobovať závažnejšie akútne ochorenia. Prechod do chronicity je v tomto prípade pomerne nízky. V prípade **superinfekcie** HDV u chronického nosiča HBV obyčajne dôjde k rozvoju chronickej HDV infekcie a aktivizácii ochorenia, čo vedie pomerne často k rozvoju závažného chronického ochorenia pečene (cirhóza, hepatocelulárny karcinóm).

Diagnostika: Diagnóza hepatitídy D sa opiera o dôkaz anti-HDV **protilátok triedy IgM a IgG**. V prípade **koinfekcie s HBV** nachádzame anti-HDV IgM pozitivitu so súčasne vysokými titrami anti-HBc IgM. Postupne dochádza k vymiznutiu oboch protilátok a k objaveniu sa protilátok anti-HDV IgG. Tieto pretrvávajú dlhodobo, ale u pacientov po uzdravení môžu takisto časom klesnúť na nemerateľné hodnoty. Ochorenie obvykle prebieha pod obrazom akútnej hepatitídy s vymiznutím HDV RNA aj HBsAg. Pri **superinfekcii HBV** infikovaných pacientov delta vírusom dochádza približne v rovnakom čase k objaveniu anti-HDV IgM aj IgG protilátok pri chýbaní anti-HBc IgM. Typický je chronický priebeh infekcie, pre ktorú svedčí dlhodobé pretrvávanie HBsAg, anti-HDV IgG a HDV RNA v sére.

Liečba: Cieľom liečby u týchto pacientov je potlačenie replikácie HDV. V klinických štúdiách sa osvedčilo podávanie IFN alebo PegIFN, aj keď výsledky liečby nedosahujú úspešnosť ako pri HBV monoinfekcii. Za liečbu voľby je možné považovať podávanie PegIFN po dobu 48 týždňov, u ktorého je možné dosiahnuť HDV RNA negativitu 24 týždňov po ukončení liečby v priemere asi len u 25%

pacientov. Pomerne novým liekom v liečbe chronickej hepatitídy D je bulevirtid, ktorý radíme medzi priamo pôsobiacie antivirotiká. Podáva sa subkutánne a optimálna dĺžka liečby zatiaľ nebola stanovená.

Prevenia: Očkovanie proti hepatitíde B chráni súčasne proti hepatitíde D.

7.6 Vírusová hepatitída E

Úvod: Vírus hepatitídy E (HEV) je hlavným vyvolávateľom vírusovej hepatitídy non-A, non-B prenosnej enterálnou cestou. Prvý výskyt infekcie bol dokumentovaný počas epidémie v Naí Dillí, India v roku 1955. Jeho nukleotidová sekvencia bola ale po prvý krát izolovaná až oveľa neskôr, v roku 1990 počas epidémie v severnej Indii. Následne bol nový vírus označený ako vírus hepatitídy E.

Etiológia: HEV je neobalený vírus obsahujúci jednovláknovú RNA s pozitívnou polaritou klasifikovaný do čeľade *Hepeviridae*, rod *Hepevirus*. Morfológicky má zhruba sférický tvar a veľkosť 30-32 nm. V súčasnosti sú známe 4 základné genotypy HEV spôsobujúce infekcie u ľudí. Genotypy 1 a 2 sú výlučne humánne infekcie, zatiaľčo genotypy 3 a 4 majú súčasne aj zvierací rezervoár. U zvierat boli popísané celkovo ďalšie 3 genotypy.

Epidemiológia: Epidemiologická situácia HEV infekcie je odlišná v rozvojových a v rozvinutých krajinách. V rozvojových, prevažne tropických krajinách s nižším hygienickým štandardom sú pomerne časté epidémie, ktorých zdrojom sú kontaminované vodné zdroje. V rozvinutých krajinách bola v minulosti hepatitída E považovaná len za problém importovaných nákaz. Ukázalo sa, že autochtónny (lokálne získaný) výskyt ochorenia je omnoho častejší ako sa čakalo. Vo viacerých európskych krajinách bol zistený vysoký výskyt HEV v bravčovom mäse a fekáliách. Séroprevalencia anti-HEV protilátok v Európe a USA sa pohybuje od 4 do 10%. Postupný nárast autochtónnych ochorení v Európe sa podľa názorov expertov vysvetľuje hlavne zlepšením diagnostických metód a častejším testovaním. Podobná situácia je aj na Slovensku. Do roku 2012 boli diagnostikované len sporadické prípady hepatitídy E, následne po zlepšení testovania dochádza k progresívnemu nárastu počtu hlásených prípadov, ktoré majú dominantne autochtónny charakter.

Hepatitída E sa takisto prenáša fekálnoorálnou cestou a kontaminovaná pitná voda je najčastejšie dokázaným zdrojom infekcie. Interpersonálny kontakt v prenose nákazy sa uplatňuje v oveľa menšej miere. Priamy kontakt s infikovanými zvieratami ako aj prenos potravinami, predovšetkým nedostatočne tepelne upraveným mäsom a mäsovými výrobkami, sú považované za hlavný zdroj infekcie. Prenos hepatitídy E je zriedkavo možný aj transfúziou krvi a krvných derivátov. Ďalší spôsob prenosu hepatitídy E predstavuje vertikálny prenos z matky na novorodenca, pričom sa predpokladá intrauterinná infekcia plodu. Tieto infekcie vedú často k potratu alebo odumretiu plodu.

Patogenéza: Patogenéza hepatitídy E je nateraz málo objasnená. Predpokladá sa, že vírus HEV sa po infekcii ešte pred dosiahnutím pečene môže replikovať aj v iných orgánoch, predovšetkým v tenkom a hrubom čreve alebo v lymfatických uzlinách. Následne sa HEV replikuje aj v cytoplazme hepatocytov a je vylučovaný tak do krvi ako aj do žlče. Poškodenie pečene indukované HEV infekciou je spôsobené imunitnou reakciou prostredníctvom cytotoxických T buniek a NK buniek. Vírus HEV nie je cytopatický.

Inkubačná doba: 15 – 70 dní (40 dní)

Klinický obraz: Priebeh akútnej hepatitídy E je podobný ako pri hepatitíde A. Vyskytujú sa asymptomatické aj symptomatické formy a ochorenie má obvykle sebalimitujúci priebeh. Jediným výraznejším rozdielom z prognostického hľadiska je vysoký výskyt **fulminantných foriem u tehotných žien**. Chronická hepatitída E býva najčastejšie popisovaná u pacientov po transplantácii solídnych orgánov, HIV pozitívnych osôb alebo pacientov na imunosupresívnej liečbe.

Diagnostika: Stanovovanie protilátok anti-HEV IgM a IgG je u **hepatitídy E** podobné ako u hepatitídy A. Protilátky anti-HEV IgM sa objavujú v skorej fáze akútnej infekcie a v rekonvalescencii postupne vymiznú. Anti-HEV IgG protilátky sú detekovateľné asi 2 týždne po prepuknutí klinických príznakov a pretrvávajú aj po ústupe ochorenia. Na dôkaz vírusu je možné použiť aj PCR metódu na stanovenie HEV RNA v krvi alebo v stolici. Význam HEV RNA stúpa u imunokompromitovaných pacientov, u ktorých sa vyskytujú aj infekcie s chronickým priebehom.

Liečba: Prípady chronickej hepatitídy E sú veľmi zriedkavé a vyskytujú sa u imunokompromitovaných pacientov. Ako prvý krok sa odporúča u týchto pacientov zredukovať imunosupresívnu liečbu nakoľko je to možné. U časti pacientov len samotné zníženie imunosupresie viedlo ku klírensu HEV infekcie. Ďalšou možnosťou je použitie liečby pegylovaným interferénom alfa, ktorý preukázal dobrý efekt u vybraných pacientov. Problémom liečby PegIFN ostávajú výrazné nežiaduce účinky a jeho kontraindikácia u väčšiny imunokompromitovaných pacientov. Najširšie možnosti použitia u pacientov s chronickou hepatitídou E má v súčasnosti monoterapia ribavirínom, ktorá sa aj u pacientov po transplantáciách ukázala ako bezpečná a účinná. Ako bezpečné sa preukázalo použitie ribavirínu aj v prípade fulminantného priebehu hepatitídy E. U gravidných žien s ťažkou hepatitídou E je použitie ribavirínu a PegIFN kontraindikované.

Prevencia: V súčasnosti je proti **hepatitíde E** registrovaná vakcína len v Číne. Zatiaľ nie je známe, či bude čínska vakcína registrovaná aj v iných krajinách sveta.

8. Infekcie centrálneho nervového systému

MUDr. Ondrej Zahornacký, PhD.

Úvod: Infekcie centrálneho nervového systému predstavujú pomerne heterogénnu skupinu závažných ochorení postihujúcich rôzne časti CNS. K vzniku týchto infekcií dochádza najčastejšie po porušení jednej z hlavných ochranných mechanizmov CNS – hematoencefalitickej bariéry, ktorá bráni prechodu patogénov a veľkých molekúl z krvného obehu do cerebrospinálnej tekutiny (likvor, z angl. cerebrospinal fluid, CSF). Z uvedeného teda vyplýva, že neuroinfekcie vyvolávajú také patogény, ktoré sú schopné poškodiť hematoencefalitickú bariéru rôznym spôsobom. Väčšina mikroorganizmov sa do CNS dostáva prostredníctvom krvi počas bakteriémie resp. virémie (fungémie, parazitémie), prípadne sa infekcia šíri do CNS priamo (per continuitatem) z neďalekých ložísk. V praxi ide najčastejšie o šírenie infekcie zo stredoušnej dutiny pri akútnej otitíde stredného ucha (otitis media acuta), či z paranazálnych dutín pri sinusitídach atď. Infekcia sa do CNS môže dostať aj priamo z vonkajšieho prostredia pri porušení kostí lebky najmä vplyvom kraniotraumy, prípadne ako typ nozokomiálnej infekcie po neurochirurgickom výkone. Niektoré vírusy ako napr. besnota, herpes simplex, poliovírusy prenikajú do CNS prostredníctvom periférnych nervov, čo vedie najmä k vzniku encefalitídy. Špecifickým typom neuroinfekcie sú abscesy CNS, ktoré môžu vzniknúť ako komplikácie bakteriálnych meningitíd prípadne sú výsledkom septickej embolizácie z iných orgánov (infekčná endokarditída, absces pľúc, atď. Prenik mikroorganizmov do likvoru mení jej hematologické a biochemické vlastnosti, čo sa využíva hlavne v diagnostike týchto infekcií.

1. Podľa **rozsahu postihnutia CNS** sa delia na:

- neuroinfekcie postihujúce mozgové obaly (meningy) – **meningitídy**
- neuroinfekcie postihujúce mozgové tkanivo - **encefalitídy**
- neuroinfekcie postihujúce miechu – **myelitídy**
- neuroinfekcie postihujúce viaceré oblasti CNS – **meningoencefalitídy, encefalomyelitídy, meningoencefalomyelitídy** atď.
- abscesy v CNS

2. Podľa **etiológie**:

- bakteriálne (purulentné, hnisavé) meningitídy
- bírusové (serózne, aseptické) meningitídy
- parazitárne meningitídy
- fungálne meningitídy

3. Podľa **spôsobu vzniku**:

- primárne – meningitída je prvým klinickým prejavom ochorenia
- sekundárne – meningitída vzniká ako komplikácia iného základného hnisavého ochorenia buď priamym šírením (per continuitatem) napr. pri akútnom hnisavom zápale stredného ucha prípadne hematogénne (napr. infekčná endokarditída)

8.1 Bakteriálne (purulentné, hnisavé) meningitídy

Úvod: Hnisavé meningitídy sú mimoriadne závažné, životohrozujúce infekcie, ktoré patria medzi najzávažnejšie a najakútnejšie stavy v infektológii. Často vznikajú z plného zdravia, ich klinické prejavy rýchlo progredujú a pri neskorej diagnostike a liečbe často končia fatálne, smrťou pacienta.

Etiológia: Najčastejšími pôvodcami bakteriálnych meningitíd sú *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes*, streptokoky skupiny B (napr. *Streptococcus agalactiae*) a *Haemophilus influenzae* (v ére očkovania je jeho výskyt však oveľa nižší ako v minulosti). Ich výskyt sa odlišuje najmä v závislosti od veku pacienta. Jednoznačne najčastejším pôvodcom bakteriálnych

meningitíd v každom veku (okrem novorodenenckého obdobia, do 28. dní po narodení) je *Streptococcus pneumoniae*. V skupine novorodencov sú najčastejšími pôvodcami meningitídy streptokoky skupiny B, nasledované *Listeria monocytogenes* a *E.coli*. V skupine detí do 2 rokov sú to po pneumokokoch najmä meningokoky a streptokoky skupiny B. U detí starších ako 2 roky do 18 rokov života dominujú meningokoky (*Neisseria meningitidis*), za ktorými nasledujú pneumokoky. V skupine pacientov nad 18 do 55 rokov sú opäť na prvom mieste pneumokoky, nasledované meningokokmi, *Haemophilus influenzae* a *Listeria monocytogenes*.

Patogenéza: Baktérie prvotne kolonizujú horné dýchacie cesty - najmä nasopharyng (***Streptococcus pneumoniae*** a ***Neisseria meningitidis***). K prenosu baktérií dochádza väčšinou kvapôčkovou infekciou. Na sliznici dýchacích ciest následne dochádza k ich adhézií na epitelové bunky, po čom patogény prenikajú cez sliznicu do krvného prúdu a odtiaľ do CNS (do likvoru) najmä prestupom cez drobné cievy choroidálneho plexu a pia mater. V likvore sa vplyvom obmedzených imunitných možností organizmu v CNS (minimálne množstvo leukocytov, absencia zložiek komplementu atď.) baktérie aktívne množia, čo vyvoláva zápalovú odpoveď organizmu – produkcia cytokínov (IL-1, IL-6 atď.), TNF alfa, INF gamma atď. Lýza bakteriálnych buniek rovnako podporuje ďalšiu produkciu zápalových proteínov a rozvoj klinických príznakov.

Rizikové faktory purulentných meningitíd: Bakteriálna meningitída sa vo všeobecnosti môže vyskytnúť u ktoréhokoľvek, často predtým úplne zdravého pacienta. Existujú však určité rizikové faktory, ktoré zvyšujú predispozíciu k vzniku bakteriálnej meningitídy:

- **vek** - pacienti nad 55-60 rokov a malé deti (najmä novorodenci, dojčatá a batoľatá)
- **demografické a socioekonomické faktory** - mužské pohlavie, afroamerická rasa, ľudia žijúci v slabších socioekonomických podmienkach, ľudia žijúci v spoločenstvách napr. armáda, vysokoškoláci na internátoch atď.
- **cestovanie** - cestovatelia sú vystavení zvýšenému riziku meningokokovej infekcie ak cestujú do pásma meningitídy v subsaharskej Afrike, najmä počas obdobia sucha (Gambia, Mali, Niger, Sudán, Etiópia, Benin atď.) prípadne do Mekky počas každoročnej púte Hajj a Umrah.
- **imunokompromitujúce stavy** - diabetes, alkoholizmus, cirhóza alebo iné ochorenie pečene, asplénia alebo stav po splenektómii, hematologické ochorenia (napr. kosáčikovitá anémia, talasémia major), onkologické ochorenia, imunologické poruchy, HIV/AIDS, imunosupresívna medikamentózna liečba atď.
- **faktory uľahčujúce prenik baktérií do CNS** - nedávna kolonizácia, blízky kontakt s pacientom, ktorý má meningitídu, súčasne prebiehajúca hnisavá infekcia (napr. sinusitída, mastoiditída, stredoušná otitída), hematogénny výsev do CNS napr. po intravenóznom užívaní drog, infekčnej endokarditíde, poškodenie dura mater, stavy po neurochirurgických zákrokoch, stavy po kraniocerebrálnej traume (často s únikom likvoru), vrodené vývojové chyby CNS.

Klinický obraz: Hnisavá meningitída je **závažné, život ohrozujúce** ochorenie s náhlým a prudkým začiatkom (väčšinou z plného zdravia). Progresia ochorenia je rýchla, už do 24 hodín od prvých klinických príznakov sa môže rozvinúť porucha vedomia, ktorá môže často končiť smrťou chorého. Dominantnými prvotnými príznakmi sú najmä horúčky, výrazné bolesti hlavy, nauzea a vracanie, svetloplachosť, precitlivosť na hluk, stavy zmätenosti či agresivita, poruchy reči, či epileptické záchvaty. Celkový klinický stav progreduje do poruchy vedomia (sommelencia, sopor, kóma) a bez adekvátnej a včasne iniciovanej liečby končí smrťou pacienta.

V rámci objektívneho vyšetrenia dominujú príznaky **meningeálneho dráždenia** – horný meningeálny syndróm (opozícia šije) a dolný meningeálny syndróm (Bruzinského príznak, Kernigov príznak, Amosov príznak, Lassegueov príznak).

Infekcie vyvolané ***Neisseria meningitidis*** prebiehajú buď pod obrazom meningitídy (zmena stavu vedomia, prítomné známky meningeálneho dráždenia) alebo pod obrazom sepsy, pre ktorú sú charakteristické (okrem štandardných klinických príznakov ako je hypotenzia, tachykardia, zmena

stavu vedomia) najmä spontánne hemoragické prejavy do kože a slizníc v podobe **petechií a súfúzií**. Dôležité je však poznamenať, že sa môžu vyskytnúť aj pri meningitídach inej etiológie. V klinickej praxi sa však najčastejšie stretávame s kombináciou týchto stavov – **meningokoková meningitída so sepsou**.

Výskyt 5 hlavných sérotypov meningokokov, ktoré spôsobujú meningokokové infekcie sa vo svete značne geograficky líši. Sérotypy **A, W-135** sú najrozšírenejšie v subsaharskej Afrike (od Senegalu po Sudán), kde nezriedka spôsobujú aj epidémie. Sérotypy **Y** (vyvolávajúci pneumóniu) a sérotyp **B** sú najčastejšie zastúpené v USA. V Európe prevládajú sérotypy **B a C** (stredná a západná) a sérotyp **A**, ktorý dominuje vo východnej Európe a v Číne.

Meningitída vyvolaná ***Streptococcus pneumoniae*** patrí medzi najčastejšie hnisavé meningitídy. Najčastejšie vzniká ako komplikácia primárnej infekcie (sekundárna meningitída) po jej následnom prechode do CNS hlavne priamym šírením z primárneho infekčného ložiska - otitis media acuta, sinusitis frontalis, sphenoidalis atď. Primárna pneumokoková meningitída často prebieha spolu s obrazom meningitídy aj s klinickými príznakmi sepsy (často u imunokompromitovaných pacientov najmä po **splenektómii**).

Meningitída vyvolaná ***Haemophilus influenzae*** sa po začlenení hemofilovej vakcíny (hexavakcína) do povinného očkovania na Slovensku vyskytuje len mimoriadne raritne. Klinické prejavy sa nijak nelíšia od ostatných spomínaných hnisavých meningitíd.

Listériová meningitída sa najčastejšie vyskytuje u novorodencov (novorodenecká meningitída), imunokompromitovaných a pacientov nad 55 rokov. U dospelých sa klinické príznaky ochorenia vyvíjajú **pomalšie**. Dochádza k postupnému nárastu telesnej teploty, progredujú bolesti hlavy, neskôr sa objavuje nauzea a poruchy vedomia.

Novorodenecké meningitídy sú najčastejšie vyvolané streptokokmi skupiny B -*Streptococcus agalactiae*, prípadne ich môžu byť vyvolané izolátmi *Escherichia coli* a *Listeria monocytogenes*. Klinické prejavy začínajú najčastejšie medzi 7. dňom až 3. mesiacom života dieťaťa a sú necharakteristické: hypotermia, neklud, porucha príjmu potravy, apatia, svalová slabosť, poruchy vedomia atď. K infekcií dochádza najčastejšie počas pôrodu a zdrojom infekcie sú pôrodné cesty matky prípadne jej gastrointestinálny trakt.

Diagnostika hnisavých meningitíd: Základom úspešnej liečby purulentných meningitíd je včasná diagnostika (**najneskôr do 1 hodiny**) a skoré podanie antibiotickej liečby. Diagnostika všetkých neuroinfekcií je okrem anamnézy a klinického obrazu založená najmä na vyšetrení **cerebrospinálneho likvoru**. Metódou na získanie vzorky likvoru je **lumbálna punkcia**. Odobratý likvor sa paušálne vyšetruje hematologicky (elementy), biochemicky (množstvo bielkovín – **proteínorachia**, glukózy – **glykorachia**, hladina laktátu, chloridov atď.), kultivačne (+ citlivosť), mikroskopicky a sérologicky.

Typickým nálezom pri bakteriálnej meningitíde je nález **skaleného (hnisavého) likvoru**, s vysokým počtom **polymorfonukleárných leukocytov** (tisíce - desaťtisíce), **hyperproteínorachia** (viac ako 1 - 2g/ml), **hypoglykorachia** (nízka, často nulová ako dôsledok metabolizmu baktérií a aktivovaných leukocytov), hladina laktátu je zvýšená, hladina chloridov je zväčša normálna.

Priama identifikácia vyvolávajúceho patogénu je založená na **kultivácii** likvoru (s následným určením citlivosti), prípadne na jeho záchyťe z **hemokultúry**. Ak to situácia a klinický stav pacienta povoľuje je odber biologického materiálu vhodné realizovať ešte pred začiatkom antibiotickej liečby. V rámci rýchlej diagnostiky etiológie ochorenia je možné využiť aj mikroskopické vyšetrenie (svetelný mikroskop) sedimentu likvoru po jeho ofarbení podľa Grama.

Nález **Gram negatívnych** diplokokov tvaru kávového zrna je typický pre *Neisseria meningitidis*. Pri meningitíde vyvolanej *Streptococcus pneumoniae* sa likvore objavujú **Gram pozitívne** diplokoky lancetovitého tvaru.

V rámci priamej diagnostiky sa stále v praxi využíva aj **latexová aglutinácia** zameraná na dôkaz prítomnosti bakteriálnych antigénov v likvore, prípadne moderné metódy diagnostiky pomocou polymerázovej reťazovej reakcie (**PCR**).

Zobrazovacie vyšetrovacie metódy ako je CT a magnetická rezonancia sú dôležité najmä na diagnostiku komplikácií (edém mozgu, absces, hydrocefalus atď.) a vylúčenie iných primárnych hnisavých ložísk (mastoiditída, otitída atď.).

Liečba hnisavých meningitíd: Základom úspešnej liečby je **empiricky** správne zvolené **bakteriocídne** antibiotikum podané **intravenózne** s dobrým prenikom cez hematoencefalitickú bariéru. Empirická antibiotická liečba je založená najmä na epidemiologických vedomostiach o najbežnejších vyvolávateľoch v danej vekovej skupine, pridružených ochoreniach a lokálnej epidemiologickej situácii (antibiotická rezistencia). V praxi sa najčastejšie používajú **cefalosporíny III. generácie** (cefotaxím, ceftriaxón) v zvýšenom dávkovaní, v indikovaných prípadoch v kombinácii s **vankomycínom** (rezistentné pneumokoky). Ako alternatíva k cefalosporínom III. generácie je možné použiť karbapenémy (napr. meropeném).

V prípade podozrenia na infekciu vyvolanú *Listeria monocytogenes* (vek nad 55 rokov, novorodenci, imunokompromitovaní pacienti atď.), ktorá je prirodzene rezistentná k cefalosporínom je liekom voľby ampicilín.

Okrem kauzálne liečby je pacientom potrebné podávať aj liečbu symptomatickú. Ide najmä o antipyretiká, analgetiká, antiemetiká, liečivá s antiedematóznym účinku napr. osmotické diuretiká – manitol, v indikovaných prípadoch kortikoidy (dexametazón), prípadne antikonvulzíva, neurometaboliká a antikoagulantia v profylaktickej dávke.

Chirurgická liečba je indikovaná v prípade sekundárnych meningitíd.

Prevenia: Základom prevencie vzniku bakteriálnych meningitíd je okrem režimových opatrení najmä vakcinácia. Bolo opísaných viac ako **90 pneumokokových kapsulárnych sérotypov** a tie, o ktorých sa zistilo, že sú najčastejšími pôvodcami meningitíd boli zahrnuté do vývoja vakcín. Prvá pneumokoková vakcína pozostávala z **polysacharidov puzdier 14 sérotypov** (14-valentná). Neskôr bola táto vakcína nahradená **23-valentnou vakcínou** (Pneumo 23). Polysacharidová vakcína však neindukuje tvorbu protilátok u detí do 2 rokov.

Dostupnou alternatívou sú vakcíny **konjugované**, u ktorých sú antigény pneumokokov viazané na proteínový nosič. Výhodou týchto vakcín je spoľahlivejšia a dlhšie trvajúca imunitná odpoveď a je možné ju použiť aj u detí do 2 rokov. Na trhu sú dostupné 7, 10, 15 a 20 – valentné konjugované pneumokokové vakcíny.

Vakcína proti meningokokom poskytuje dostatočnú ochranu voči všetkým typom meningokokových ochorení. Súčasne medzinárodne dostupné meningokokové vakcíny sú založené buď na kombináciách skupinovo špecifických kapsulárnych polysacharidov (A a C, alebo A, C, Y a W135 alebo najnovšia pentavalentná vakcína – A, B, C, Y a W135 - **polysacharidové vakcíny**) alebo na konjugáte medzi skupinou C, špecifickými polysacharidmi a proteínovým nosičom (**konjugované vakcíny**).

Účinnou prevenciou voči infekciám vyvolaným *Haemophilus influenzae* b je polysacharidová vakcína, ktorá je v súčasťou hexavakcíny (spolu s vakcínami proti morbilám, mumpsu, rubeole, polyomyelitíde a hepatitíde B).

Komplikácie

Medzi najčastejšie komplikácie spojené s hnisavou meningitídou patria:

- strata sluchu (čiastočná alebo úplná, dočasná alebo trvalá)
- mozgový absces
- pozápalová epilepsia
- hydrocefalus (obštrukčný alebo hypersekrečný)
- intrakraniálne trombózy prípadne krvácania
- parézy hlavových nervov

8.2 Aseptické (nehnisavé) meningitídy

Úvod: Termín aseptická meningitída sa v praxi najčastejšie používa na označenie zápalu mozgových blán, ktorý je spôsobený inými mikroorganizmami než sú hnis produkujúce baktérie. Najčastejšie býva

vyvolaná vírusmi, prípadne niektorými baktériami. Aseptický zápal meningov však môže mať aj neinfekčné príčiny (nádorová infiltrácia, systémové autoimunitné ochorenia, lieky atď.).

Etiológia: Vírusová meningitída je najčastejším typom aseptickej meningitídy. Ochorenie najčastejšie postihuje malé deti a viac ako polovica prípadov je vyvolaná **enterovírusmi** (Coxsackie a ECHO), po ktorých nasledujú **herpesvírusy** - herpes simplex 1,2 a vírus varicella-zoster. Medzi ďalšie vírusy, ktoré sa uplatňujú v etiológii aseptických meningitíd patria **respiračné** vírusy (adenovírus, vírus chrípky, rinovírus) vírus mumpsu, **arbovírusy** (vírus kliešťovej encefalitídy, vírus západonílskej horúčky, dengue, japonskej encefalitídy), vírus HIV a vírus lymfocytárnej choriomeningitídy (Armstrongova choroba).

Bakteriálne, plesňové a parazitárne príčiny aseptickej meningitídy sú menej časté ako vírusové. Bakteriálnou príčinou aseptickej meningitídy sú napr. *Treponema pallidum* prípadne borélie a leptospiry.

Mykotické aseptické meningitídy sa vyskytujú najmä v skupine ťažko imunokompromitovaných pacientov. Príčinou môžu byť kvasinky z rodu *Candida*, prípadne *Cryptococcus neoformans* atď.

Medzi najčastejšie parazity spôsobujúce aseptickú meningitídu patrí *Toxoplasma gondii*, *Trichinella spiralis* atď.

Patogenéza: Pribeh aseptických meningitíde je často dvojfázový. Patogenéza začína vstupom pôvodcu do hostiteľského organizmu buď prostredníctvom respiračných sekrétov (respiračné vírusy) alebo fekálno-orálnou cestou (enterovírusy), kde spôsobujú primárnu infekciu. Následne po prechode do krvného behu (virémia) dochádza k diseminácii vírusov do CNS (sekundárna infekcia). Infekcia v CNS sa môže prejsť ako meningitída, encefalitída alebo myelitída (prípadne ich kombinácia). Väčšina infekcií však aj napriek tomu prebieha inaparentne prípadne sa klinicky prejaví len prvá fáza infekcie.

Prameňom nákazy býva väčšinou chorý človek, v prípade kliešťovej meningoencefalitídy sa ochorenie prenáša prostredníctvom vektora, väčšinou kliešťa *Ixodes ricinus* z prírodných rezervoárov (drobné a väčšie cicavce) prípadne **nepasterizovaným** mliekom a výrobkami z neho (syry, bryndza atď.). V prípade západonílskej horúčky je vektorom komár *Culex*.

Klinický obraz: Prvá fáza aseptickej meningitídy (**virémická fáza**) je charakterizovaná rýchlym rozvojom klinických príznakov. Prítomné sú najmä febrility a nešpecifické klinické príznaky podobné chrípke (flu-like), ktoré zahŕňajú celkovú slabosť, únavu, myalgie a artralgie atď. Po tomto období dochádza k spontánnemu ústupu klinických príznakov, často vymiznú úplne (**latentná fáza**). V prípade ak nedôjde k ďalšej progresii ochorenia hovoríme o **abortívnom** priebehu infekcie.

Po krátkej latentnej fáze sa v niektorých prípadoch rozvíja **fáza vlastnej neuroinfekcie**, ktorá je charakterizovaná najmä horúčkou a prítomnosťou príznakov **meningeálneho dráždenia** – cefalea, nauzea, vracanie, svetloplachosť, porucha sústredenia, vízu, opozícia šije, precitlivosť na hluk, atď.

Pri postihnutí mozgu sa objavujú príznaky **encefalitídy**, väčšinou v podobe ložiskových neurologických porúch, kvalitatívnej event. kvantitatívnej poruchy vedomia, epileptických paroxyzmov atď. Pri postihnutí meningov a mozgu sa rozvíja **meningoencefalitída**.

Pri postihnutí predĺženej miechy (bulbus medulae spinalis, medula oblongata) hovoríme o **bulbárnej forme ochorenia** - dochádza k porušeniu funkcie jadier hlavových nervov postranného zmiešaného reťazca (nervus glossopharyngeus, nervus vagus, nervus accesorius), čo sa klinicky prejaví najmä poruchou reči – huhňavá reč, dysartria a poruchou prehĺtania s hrozbou aspirácie.

Pri postihnutí motoneurónov predných rohov miechy (**myelitída**, event. **encefalomyelitída**) dochádza k rozvoju chabých paréz. Pri kliešťovej encefalitíde je najčastejšie postihnutý plexus brachialis.

Aj napriek uvedenému priebehu veľká časť aseptických meningitíd môže prebiehať **inaparentne** – bez prítomnosti klinických príznakov s vytvorením protilátok. Väčšina vírusových meningoencefalitíd má všeobecne dobrú prognózu (oveľa lepšiu ako hnisavé meningitídy) s nízkym rizikom rozvoja pozápalových komplikácií.

Výnimkou, ktorá potvrdzuje pravidlo je **herpetická meningoencefalitída** (podobne aj besnota) vyvolaná vírusom herpes simplex 1 event. 2. Ide o závažné, život ohrozujúce ochorenie, s neistou

prognózou vznikajúce väčšinou akútne, dvojfázový priebeh je pozorovaný len vzácné. Klinické príznaky ochorenia sú pomerne dramatické, často svojim priebehom pripomína hnisavú meningitídu. Prítomné sú horúčky, príznaky meningeálneho dráždenia, ložiskové neurologické príznaky, epileptické paroxyzmy a často rôzne neuropsychiatrické poruchy (halucinácie, zmeny správania atď.). Ochorenie pomerne rýchlo progreduje do poruchy vedomia a smrti.

Klinický priebeh bakteriálnych aseptických meningitíd (neurosyfilis, neuroborelióza atď.) je opísaný v kapitole, ktorá sa bližšie venuje týmto ochoreniam.

Diagnostika: Rovnako ako v prípade purulentných meningoencefalitíd je diagnostika aseptickej meningoencefalitídy založená (okrem anamnézy, klinického obrazu a fyzikálneho vyšetrenia) na vyšetrení likvoru odoberaného prostredníctvom lumbálnej punkcie. Pri vyšetrení nachádzame v likvore **zvýšený počet lymfocytov (mononukleáre)**, miernu **hyperproteínorachiu**, hladina glukózy a laktátu je v norme. Likvor je makroskopicky nezmenený, číry, často vyteká pod vyšším tlakom.

Etiológia ochorenia sa v praxi určuje buď prostredníctvom nepriamej metodiky – detekcia protilátok v triede IgM a IgG v likvore, prípadne v krvi (napr. kliešťová encefalitída, borélia), prípadne priamou detekciou patogénov prostredníctvom PCR (enterovírusy, herpes simplex 1,2, HIV, atď.)

Zobrazovacie vyšetrovacie metodiky ako CT a MRI mozgu sa v praxi využíva najmä v rámci diferenciálnej diagnostiky iných stavov (tumory, krvácania, ischemia atď.) V prípade herpetickej encefalitídy sú často pozorované intraparenchymálne hemorágie do mozgového tkaniva a nekrózy najmä v oblasti temporálnych a parietálnych lalokov.

Liečba: Vo väčšine prípadov aseptických meningoencefalitíd nemáme dostupnú kauzálnu liečbu. Liečba týchto infekcií je teda založená najmä na podávaní symptomatických liečiv. Výnimkou sú však aseptické meningoencefalitídy vyvolané vírusmi herpes simplex 1,2, HIV a všetky bakteriálne aseptické meningitídy. Základom symptomatickej liečby sú najmä antiedematózne liečivá na liečbu edému mozgu (manitol, dexametazón), antipyretiká, analgetiká, antiemetiká atď. spolu s ostatnou podpornou liečbou (rehydratácia, vitamíny, atď.). V prípade herpetickej meningoencefalitídy je nutné iniciovať kauzálnu antivirotickú liečbu čo najskôr (už pri podozrení na túto diagnózu). Liekom voľby je aciklovir. Pri neuroborelióze sú liekom voľby cefalosporíny III. generácie (ceftriaxón), pri neurosyfilise kryštalický penicilín G. Encefalitída vyvolaná vírusom HIV sa lieči antiretrovirotikami.

Prevencia Základom prevencie sú režimové opatrenia, dodržiavanie základných hygienických zásad a v rámci prevencie kliešťovej meningoencefalitídy aj opatrenia zabraňujúce prisatiu kliešťa – nosenie dlhých nohavíc, používanie repelentov atď. Takisto je vhodné v rámci prevencie vyhýbať sa konzumácii nepasterizovaného mlieka (najmä ovčie, kozie) a výrobkom z neho. Prevencia v podobe vakcíny je dostupná len v prípade kliešťovej meningoencefalitídy. Očkovať sa odporúča osobám s častým pobytom v prírode, pracovníkom v lese, poľovníkom a veterinárom. Dostupná je vakcína obsahujúca inaktivovaný vírus.

Tabuľka 26 Likvorologicky nález pri jednotlivých typoch infekcií CNS

Parameter	normálny nález	serózna meningitída	purulentná meningitída
vzhľad	číry	číry	mliečny, skalený
leukocyty	≤ 5 mononukleárov	stovky mononukleárov	tisíce mononukleárov
proteínoráchia	< 500 mg/l	zvýšená (> 2xULN)	vysoká (> 4xULN)
glykoráchia	2,3-3,2 mmol/l	v norme	znížená až nulová
chloridy	115-130 mmol/l	v norme	v norme/ mierne znížené
laktát	1,2-2,1 nmol/l	v norme	vysoký

Vysvetlivky: UNL – z angl., upper normal limit (nad normálnou hladinou)

8.3 Mozgový absces

Úvod: Mozgový absces je ložisko nekrózy v parenchýme mozgu vyplnené hnisom oddelené od okolia abscesovou membránou. Zvyčajne vzniká na podstate infekcie, menej často po kraniocerebrálnej traume.

Etiológia: Priame lokálne šírenie - mozgový absces môže vznikáť ako komplikácia infekcií lokalizovaných v blízkosti CNS s ich následným priamym šírením do mozgu napr. zápal stredného ucha a mastoiditída (sekundárne postihnutie najmä spodnej časti temporálneho laloka a cerebella), sinusitída (infekcia z frontálnych alebo etmoidálnych dutín sa šíri do frontálnych lalokov mozgu), zubná infekcia zvyčajne spôsobuje frontálne abscesy. Trauma v oblasti tváre, stavy po neurochirurgických zákrokoch môžu viesť k nekróze mozgového tkaniva a neskôr k vzniku.

Generalizovaná septikémia a hematogénne šírenie - rôzne patologické stavy spojené s prechodom mikroorganizmov do krvného prúdu môžu spôsobiť hematogénny rozsev a vznik druhotného ložiska infekcie v mozgu. Najčastejšie ide o ložisko v pľúcach - pľúcny absces a empyém (často u pacientov s bronchiektáziami alebo cystickou fibrózou), pneumónia, pľúcna arteriovenózna malformácia a bronchopleurálna fistula. Častou príčinou je aj bakteriálna infekčná endokarditída (s následnou septickou embolizáciou do CNS), prípadne ventrikulárne aneurizmy a trombózy. Mozgové abscesy spojené s bakteriémiou majú väčšinou charakter mnohopočetných, menších abscesov, lokalizovaných zvyčajne na prechode šedej a bielej hmoty.

Najčastejšími mikrobiálnymi patogénmi izolovanými z mozgových abscesov sú ***Staphylococcus aureus*** a viridujúce streptokoky.

Klinický obraz: Väčšina klinických prejavov mozgových abscesov je často nešpecifická, čo vedie k oneskoreniu diagnózy. Značná časť symptómov vzniká priamym dôsledkom abscesu a vyplýva z veľkosti a umiestnenia lézie v parenchýme mozgu. Triáda horúčky, bolesti hlavy a fokálny neurologický deficit sa pozoruje u menej ako polovice pacientov. Bolesť hlavy je najčastejším klinickým príznakom cerebrálneho abscesu. Zvyčajne býva lokalizovaná na strane abscesu a jej nástup môže byť postupný alebo náhly, je veľmi intenzívna so slabou reakciou na analgetiká. Viac ako polovica pacientov s mozgovým abscesom má horúčky, prípadne epileptické paroxyzmy, ktoré môžu byť často aj prvým klinickým prejavom mozgového abscesu. Často sa vyskytujú zmeny duševného stavu, letargia, fokálne neurologické deficity, nevoľnosť a vracanie, nuchálna rigidita a neurologický deficit tretieho a šiesteho hlavového nervu.

Diagnostika: Základom v diagnostike abscesu mozgu sú najmä zobrazovacie vyšetrovacie metodiky ako počítačová tomografia a magnetická rezonancia (CT/MRI). Mozgový absces sa zobrazuje ako ohraničené ložisko oddelené od ostatného tkaniva mozgu pyogénnou membránou s okolitým lemom edému.

Lumbálna punkcia sa v rámci diagnostiky mozgového abscesu robí len zriedka, väčšinou v rámci diferenciálnej diagnostiky. Mala by sa vykonať po predchádzajúcom CT resp. MRI vyšetrení, ktoré vylúči zvýšený intrakraniálny tlak z dôvodu možnej herniácie mozgového tkaniva.

Liečba: Manažment mozgového abscesu možno rozdeliť na **konzervatívny** a **neurochirurgický**. Konzervatívny postup volíme v prípade hlboko uložených a malých abscesov (menej ako 2 cm), prípadne pri koexistujúcej meningitíde. Väčšina mozgových abscesov sa však rieši kombináciou konzervatívneho (antibiotická liečba) a **neurochirurgického** postupu (odstránenie abscesu).

V rámci antibiotickej liečby je potrebné v prvom rade pokryť gram-pozitívne baktérie použitím cefalosporínov III. generácie (napr. cefotaxím, ceftriaxón) v kombinácii s vankomycínom. V prípadoch rezistencie na vankomycín možno zvážiť linezolid, trimetoprim-sulfametoxazol alebo daptomycín. Vo vybraných prípadoch možno zvážiť použitie steroidov.

Neurochirurgický prístup má kľúčovú úlohu pri liečbe mozgových abscesov. Výber postupu závisí od schopností a preferencií operátora, v praxi sa využíva napr. ultrazvuková alebo CT asistovaná ihlová aspirácia prostredníctvom stereotaktického postupu.

9. Nozokomiálne infekcie

MUDr. Ondrej Zahornacký, PhD.

Úvod: Pojem nozokomiálny má pôvod v gréckom jazyku a vznikol spojením 2 základov: nosus - choroba a komeion - starať sa. V podstate ide o infekciu, ktorá **vzniká a vyvíja** sa v nemocničnom zariadení u pacienta, ktorý bol hospitalizovaný z primárne inej príčiny, než je táto infekcia.

V slovenskej legislatíve je nozokomiálna nákaza (NI) podľa zákona č. 355/2007 Z. z. o ochrane, podpore a rozvoji verejného zdravia a o zmene a doplnení niektorých zákonov definovaná ako nákaza vnútorného alebo vonkajšieho pôvodu, ktorá vznikla v príčinnej súvislosti s pobytom alebo výkonom v zdravotníckom zariadení alebo v zariadení sociálnych služieb.

K nákaze dochádza v zdravotníckom zariadení a klinické príznaky infekcie sa u pacienta prejavajú minimálne 48-72 hodín po prijatí. Medzi nozokomiálne infekcie radíme aj také nákazy, ktorých inkubačná doba je dlhšia a príznaky infekcie sa prejavujú až po prepustení pacienta zo zdravotníckeho zariadenia (väčšinou do 48 hodín). Infekcie personálu alebo návštevníkov zdravotníckych zariadení, ktoré majú priamu epidemiologickú súvislosť s nemocničným prostredím sa takisto dajú považovať za nozokomiálne. Za nemocničnú nákazu nemožno označiť infekciu, s ktorou pacient do nemocničného zariadenia už prichádza a práve prebieha bezpríznakovito v inkubačnej dobe. Existujú 2 špecifické prípady, kedy nemožno hovoriť o nozokomiálnej infekcii. Prvým prípadom je stav, kedy dochádza k zhoršeniu resp. rozšíreniu už existujúcej infekcie, bez potvrdenia zmeny etiologického agens, ktorý infekciu vyvoláva. Druhým špecifickým prípadom je infekcia novorodenca, ktorá sa prejaví do 48 hodín po narodení, avšak je dokázané, že k nákaze došlo transplacentárnou cestou (napr. toxoplazmóza, syfilis atď.) Aj napriek enormnému pokroku v oblasti verejného zdravotníctva sa incidencia nozokomiálnych infekcií stále zvyšuje. Vyskytujú sa vo všetkých typoch nemocničných zariadení a patria k stále aktuálnym problémom aj v modernej dobe antibiotík. Ohrozujú nie len hospitalizovaných pacientov, ale aj zdravotnícky personál.

Rozdelenie nozokomiálnych infekcií: Existuje niekoľko hľadísk, na základe ktorých je možné nozokomiálne infekcie rozdeliť.

Základným je delenie z klinického hľadiska:

a) nešpecifické – infekcie, ktoré nie sú viazané na nemocničné prostredie. Bežne a pomerne často sa vyskytujú aj v komunite. Ich vyvolávateľom sú mikroorganizmy, ktoré sú pomerne dobre citlivé na bežne používané antimikrobiálne látky a všeobecne ich radíme medzi menej závažné a menej nebezpečné. Príkladom môže byť chrípka, salmonelóza, sinusitída atď.

b) špecifické – tieto infekcie sú silne asociované s nemocničným prostredím. V komunite sa buď nevyskytujú vôbec alebo len veľmi sporadicky. Často sú dôsledkom rôznych diagnostických alebo terapeutických intervencií. Považujú sa za nebezpečné, nakoľko je ich vyvolávajúci pôvodca často málo citlivý na bežné antimikrobiálne látky. Príkladom môže byť ventilátorová pneumónia u pacientov na umelej pľúcnej ventilácii, katéetrova sepsa u pacientov so zavedeným centrálnym venóznym katétrom atď.

Delenie **podľa pôvodu** patogénu:

a) exogénne – vyvolávajúci agens má pôvod v prostredí, ktoré obklopuje pacienta (napr. všetky neživé povrchy)

b) endogénne – pôvodcom infekcie je patogén, ktorý je prirodzenou súčasťou fyziologickej mikrobioty pacienta a rôznym spôsobom (napr. prostredníctvom diagnostických, terapeutických, či profylaktických výkonov) sa dostáva z miesta svojho prirodzeného výskytu do iných miest ako sú napr. operačné rany, telové dutiny atď.

Delenie podľa **klinickej manifestácie**:

- a) urogenitálne infekcie
- b) respiračné infekcie
- c) infekcie operačných rán
- d) infekcie krvného riečiska
- e) infekcie gastrointestinálneho traktu
- f) iné (infekcie kože a mäkkých tkanív, infekcie ORL orgánov a iné).

9.1 Základne determinanty nozokomiálnych infekcií

9.1.1 Prameň pôvodcu

Základným predpokladom vzniku nozokomiálnych infekcií je prítomnosť zdroja infekcie, z ktorej sa pôvodca šíri. Najčastejším prameňom nákazy nozokomiálnych infekcií je hospitalizovaný pacient, ktorý predstavuje prameň endogénnej ale aj exogénnej infekcie. Pri exogénnom zdroji pacient produkuje do okolitého prostredia mikroorganizmy, ktoré predstavujú hrozbu pre personál, ostatných pacientov a návštevníkov nemocničných zariadení. Naopak ak sa pôvodcom infekcie stáva vlastná mikroflóra pacienta hovoríme o infekcii endogénnej. Je dokázané, že už niekoľko hodín po hospitalizácii pacienta na jednotke intenzívnej starostlivosti dochádza ku kolonizácii jeho kože a slizníc baktériami, ktoré pochádzajú z nemocničného prostredia.

Až v jednej tretine prípadov sa za zdroj infekcie pokladajú neživé povrchy, ktoré obklopujú hospitalizovaného pacienta. Ide najmä o osobné stolíky, posteľe, kľučky, sociálne zariadenia a iné. Dôležitú úlohu zohrávajú aj diagnostické a terapeutické nástroje ako elektrokardiografy, tlakomery, ďalej laryngoskopy, endoskopy atď.

Ďalším nezanedbateľným zdrojom infekcie je personál zdravotníckych zariadení, ktorý je v neustálom kontakte s hospitalizovaným pacientom. Dôležitým aspektom je aj samotný zdravotný stav personálu. Banálne a veľaokrát aj podceňované infekcie (najmä respiračné, kožné atď.) sú síce pre personál neškodné, no pre hospitalizovaných, často imunodeficientných pacientov môžu mať fatálne následky. Šírenie infekcie rukami personálu z neživých povrchov je tiež dôležitým aspektom. Posledným potenciálnym zdrojom infekcie sú návštevníci zdravotníckych zariadení, ktorí prichádzajú do kontaktu s pacientom a personálom.

9.1.2 Pôvodcovia nozokomiálnych infekcií

Všeobecne akýkoľvek mikroorganizmus má potenciál byť pôvodcom nozokomiálnej infekcie. 98% všetkých infekcií má bakteriálny pôvod, menej často sa v etiológii uplatňujú vírusy, huby a parazity.

Nemocničné bakteriálne kmene dlhodobou kolonizáciou a cirkuláciou v zdravotníckych zariadeniach získavajú nové vlastnosti, akými sú väčšia rezistencia na antibiotiká a dezinfekčné prostriedky, zvýšená virulencia, či schopnosť prežívať v náročnom prostredí a na neživých povrchoch. Ročne na svete vplyvom nozokomiálnych infekcií zomrie asi 50 000-135 000 ľudí.

Pri pohľade do nedávnej minulosti pozorujeme určité zmeny v etiológii **bakteriálnych** nozokomiálnych infekcií. V období 50-tych a 60-tych rokov minulého storočia boli najčastejším etiologickým agens Gram pozitívne koky, najmä *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* a *Enterococcus faecalis*. S postupným vývojom nových antibiotík, diagnostických a terapeutickým postupov v medicíne sa čoraz častejšie do popredia dostávajú Gram negatívne baktérie, najmä tyčinky ako *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter baumannii*, *Serratia marcescens* a iné.

Vplyvom selekčného tlaku antibiotík v nemocničnom prostredí sa výrazne mení aj rezistencia nozokomiálnych patogénov, čo predstavuje stále väčší problém. V súčasnosti sú najčastejšie hlásené nozokomiálne infekcie vyvolané *Staphylococcus aureus*. Ide najmä o katérové sepsy, infekcie kože, mäkkých tkanív a operačných rán, kostí, mliečnej žľazy, ale aj sinusitídy, otitídy, meningitídy a rôzne

respiračné infekcie. Druhá najčastejšie hlásená je *Escherichia coli*, ktorá je pôvodcom najmä urogenitálnych nozokomiálnych infekcií. *Enterococcus* spp. je často pôvodcom infekcie chirurgických rán, endokarditídy, no len zriedkavo vyvoláva respiračné infekcie. *Pseudomonas aeruginosa* je pôvodcom približne 1/10 všetkých nozokomiálnych infekcií a môže postihnúť akýkoľvek orgánový systém. Najčastejšie je príčinou vzniku kožných, ranových hnisavých infekcií, infekcií dýchacieho systému a urogenitálneho traktu. *Klebsiella pneumoniae* a *Acinetobacter baumannii* sú najčastejšie pôvodcami ventilátorových pneumónii u pacientov na umelej pľúcnej ventilácii. Z anaeróbných baktérií sa v nemocničnom prostredí darí najmä tyčinke *Clostridioides difficile*, ktorá je najčastejším pôvodcom nozokomiálnych hnačiek, čím sa zaraduje medzi najčastejšie nozokomiálne patogény.

Mykotický pôvod nozokomiálnych infekcií je menej častý, no v poslednom období sa invazívne mykotické infekcie objavujú častejšie, než v minulosti. Medzi najčastejšie zachytené mykotické nozokomiálne patogény radíme *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Mucorales*, *Fusarium* spp. Tieto infekcie postihujú najmä imunokompromitovaných pacientov, ich diagnostika je náročná a majú vysokú morbiditu a mortalitu napriek antifungálnej liečbe.

Vírusové nozokomiálne infekcie sú charakteristické svojím sezónnym výskytom. Problémom zdravotníckych zariadení sú najmä vírusy šíriace sa vzdušnou cestou najmä kvôli ich ľahkému prenosu. Najčastejšie sú to vírusy influenzy, parainfluenzy, rinovírusy a adenovírusy. Fekálno-orálne prenášané vírusy sa prenášajú najčastejšie prostredníctvom kontaminovaných rúk a predmetov. Ide o vírus hepatitídy A, rotavírusy a enterovírusy. Medzi závažné vírusové nozokomiálne infekcie radíme hepatitídy typu B, typu C a respiračné infekcie ako COVID-19 a chrípku, ktoré vďaka svojej vysokej kontagiozite a ľahkému šíreniu predstavujú závažne respiračné ochorenia. Najčastejšie postihuje pacientov okolo 50. roku života a imunokompromitovaných pacientov, u ktorých majú často komplikovaný priebeh vyúsťujúci do vírusovej pneumónie, ktorá môže byť komplikovaná sekundárnou bakteriálnou superinfekciou. Ochorenie môže progredovať až do respiračnej insuficencie s potrebou umelej pľúcnej ventilácie. Vírusy môžu byť prenášané kontaminovanými nástrojmi, predmetmi a pomôckami. Zdravotnícky personál má teda veľmi dôležitú úlohu pri ich šírení v nemocničnom prostredí.

9.1.3 Prenos vyvolávajúceho agens

V etiopatogenéze nozokomiálnych infekcií má nezanedbateľné miesto aj prostredie, ktorým sa patogén šíri z miesta svojho zdroja až k vnímavému jedincovi. Má vplyv na jeho prežívanie a rozmnožovanie. Schopnosť pôvodcov nozokomiálnych infekcií odolávať podmienkam vonkajšieho prostredia je rôzna. Príkladom odolných mikroorganizmov sú stafylokoky, ktoré sú dobre odolné vyschnutiu, najmä ak sú súčasťou hnisu. Dobre prežívajú na neživých suchých, či vlhkých povrchoch, na ktorých sa však nedokážu rozmnožovať. Medzi ďalšie pomerne odolné mikroorganizmy radíme aj enterobaktérie, ktoré prežívajú vo vlhkom a teplom prostredí, za vhodných podmienok sa v tomto prostredí dokážu aj množiť. Špecifickým príkladom odolnosti baktérií je schopnosť rýchlo sa transformovať na vegetatívne formy – spóry, v čase ak mikroorganizmus nemá vhodné životné podmienky. Spóry dlhodobo prežívajú na rôznych neživých povrchoch, na šatách, uterákoch, podlahe, kľučkách a pod. Medzi najčastejšie sa vyskytujúce nozokomiálne, sporujúce baktérie radíme anaeróbne tyčinky z rodu *Clostridioides*, najmä *Clostridioides difficile*. Príkladom organizmov, ktoré sú citlivé na podmienky vonkajšieho prostredia je napr. rod *Legionella*.

Prenos mikroorganizmov sa v nemocničnom prostredí deje viacerými možnými cestami. Medzi hlavné cesty prenosu infekcie radíme: **prenos kontaktom, prenos vzduchom, kvapôčkový prenos a vektorový prenos**. Rozlišujeme 2 základné typy prenosu kontaktom, a síce priamy, ktorý vyžaduje fyzický kontakt medzi infekčným resp. kontaminovaným objektom a vnímavým jedincom. Je menej častý v etiológii nemocničných nákaz, zdroj infekcie vieme detegovať. Pri nepriamom prenose kontaktom sa agens prenáša zo zdroja prostredníctvom mechanického prenosu na vnímavého jedinca napr. personálom alebo zdravotníckymi pomôckami. Je oveľa častejší, zistenie zdroja infekcie je náročné. Prenos vzdušnou cestou sa deje najmä prostredníctvom prachových častíc s obsahom

mikroorganizmov, ktoré vznikli najčastejšie vyschnutím a zostávajú suspendované vo vzduchu pomerne dlhé obdobie. Po inhalácii týchto častíc vnímavým jedincom môže dôjsť k rozvoju infekcie. Pri kýchaní, kašli a často i pri rozprávaní infekčného pacienta sa prostredníctvom kvapôčok dostávajú do prostredia infekčné agens, ktoré sa usadzujú na okolitých predmetoch, koži a sliznici tela iných pacientov a môžu byť príčinou infekcie.

Vektorový prenos vyžaduje prítomnosť vektora (potkan, myš, komár atď.), ktorý prenáša mikroorganizmy na vnímavého jedinca. V etiopatogenéze nozokomiálnych infekcií je zriedkavý.

V praxi je však dôležité pamätať si, že nie každý mikrobiologický nález znamená potvrdenie nozokomiálnej infekcie. Dôležité je odlišovať kolonizáciu, nosičstvo a infekciu, čo je často pomerne náročné.

9.1.4 Vnímavý jedinec

Posledným článkom v epidemiologickom reťazci je samotný vnímavý jedinec. V etiopatogenéze nemocničných infekcií zohráva významnú úlohu rad ďalších rizikových faktorov, ktoré predisponujú jedinca k vzniku nozokomiálnej infekcie. Súvisia jednak so zdravotným stavom pacienta ale aj s pobytom v nemocničnom zariadení. Najčastejšie rizikové faktory opisuje tabuľka č.27.

Tabuľka 27 Rizikové faktory vzniku nozokomiálnej infekcie

Faktory súvisiace so zdravotným stavom pacienta	Faktory spojené s pobytom v nemocničnom zariadení
vek nad 70 rokov	veľké operačné výkony
komatózne stavy	dlhodobý pobyt v nemocnici
polymorbídnošť	zavedený cudzorodý materiál (drény, kanyly, močové katétre...)
poruchy výživy	imunosupresívna terapia (kortikoidy, cytostatiká, ...)
imunodeficientné stavy	invazívne endoskopické výkony
obezita	antimikrobiálna terapia

9.2 Respiračné nozokomiálne nákazy

Nozokomiálna pneumónia je najčastejšou respiračnou NI (spolu s infekciou COVID-19). Najčastejšie sa vyskytuje u kriticky chorých pacientov a často súvisí s dĺžkou hospitalizácie. Čas, v ktorom pneumónia vzniká je dôležitým epidemiologickým faktorom a má vplyv na výber antibiotickej liečby pacienta. Podľa začiatku vzniku je rozlišovaná na včasnú, neskorú a s umelou pľúcnou ventiláciou asociovanú pneumóniu.

Včasná pneumónia vzniká do prvých 4 dní od začiatku hospitalizácie a jej príčinou sú rovnaké mikroorganizmy ako v prípade komunitnej pneumónie - *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* a atypické patogény. Má lepšiu prognózu, najmä z dôvodu zachovanej citlivosti baktérií na antibiotiká.

Neskorá pneumónia vzniká po viac ako 4 dňoch od začiatku hospitalizácie a je často vyvolávaná rezistentými nozokomiálnymi baktériami ako je *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, prípadne iné *Enterobacteriaceae* a meticilín rezistentným *Staphylococcus aureus* (MRSA). Neskorá pneumónia môže byť takisto vyvolaná aj vírusmi (chrípka, SARS-CoV-2, atď.)

Ventilátorová pneumónia (Ventilator Associated Pneumonia, VAP) vzniká u invazívne ventilovaného pacienta po 48 hodinách. Vyvolávajú ju patogény, ktoré nie sú prítomné na začiatku UPV. Baktérie vnikajú do dolných ciest najmä aspiráciou orofaryngeálnych sekrétov pri poruche

vedomia a koordinácií svalov, prípadne pri uzatvorení dolných dýchacích ciest alebo v polohe v leže. Možné je aj priame šírenie zápalu do pľúc z okolitých štruktúr prípadne hematogénny rozsev.

Klinický obraz je podobný ako u komunitnej pneumónie. Dominujú febrility, suchý prípadne produktívny kašeľ, bolesti na hrudníku, pri progresii stavu sa objavuje dyspnoe, progredujúce do respiračného zlyhania a poruchy vedomia. Klinický nález u pacientov napojených na UPV môže byť veľmi chudobný.

Diagnostika je založená najmä na zobrazovacích vyšetrovacích metódach – najmä RTG a USG pľúc. Pôvodcu infekcie je možné dokázať kultiváciou spúta, bronchoalveolárnej laváže, krvi (hemokultúra) prípadne detekciou antigénov (legionelový, pneumokokový) z moču.

V liečbe nozokomiálnych pneumónii je dôležité podať cieleňé antibiotiká. Terapia by mala byť vedená podľa medzinárodnej literatúry s aplikáciou na národné pomery, podľa lokálnej surveilance a podľa výsledkov mikrobiologických vyšetrení u individuálneho pacienta. Terapia **včasnej** nozokomiálnej bakteriálnej pneumónie je založená na podávaní dvojkombinácie antibiotík väčšinou β -laktámové antibiotikum (cefalosporíny II. alebo III. generácie, prípadne potencované aminopenicilíny) v kombinácii s makrolidom (pokrytie atypických patogénov). V prípade neskorej a VAP je nutné podávať antibiotiká so širokým spektrom účinku, s cieľom pokryť multirezistentné nozokomiálne baktérie – protipseudomonádové penicilíny (piperacilín), karbapenémy (meropeném), linezolid prípadne tigecyklín.

Základom prevencie je dodržiavanie zásad hygieny v nemocničnom zariadení (umývanie rúk, ochranné odevy) a izolácia pacientov s NI.

9.3 Močové nozokomiálne nákazy

Tieto infekcie tvoria približne 30-40% zo všetkých nozokomiálnych nákaz, asi v 60-90% prípadov vznikajú po zavedení permanentného močového katétra. Asi v 10% prípadov je dôvodom urologicko-endoskopický výkon. V etiológii močových NI prevládajú gramnegatívne baktérie, väčšinou ide o rezistentné izoláty *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella species*, *Pseudomonas aeruginosa* a iné *Enterobacteriaceae*, prípadne grampozitívne enterokoky (*Enterococcus faecalis* a *Enterococcus faecium*). Prameňom nákazy môže byť vlastná mikróflóra pacienta, prípadne exogénna flóra od iného pacienta, či zdravotníckeho personálu.

Klinicky sa infekcia močových ciest prejavuje najmä febrilitami, dyzirickými ťažkosťami, bolesťami v podbruší. Pri šírení infekcie do horných močových ciest dochádza k rozvoju pyelonefritídy, ktorá sa prejavuje najmä vysokými teplotami, ktorú sú sprevádzané zimnicami a triaškami, často vracaním, bolesťami v krížovej oblasti a neskôr až prejavmi urosepsy (hypotenzia, tachykardia, zmena stavu vedomia atď.).

Diagnostika je založená najmä na chemickom (proteinúria, erytrocytúria, leukocytúria) a kultivačnom vyšetrení moču (zo stredného prúdu), pri podozrení na urosepsu je nutné odobrať hemokultúru. Na potvrdenie diagnózy pyelonefritídy je možné využiť zo zobrazovacích metód (USG, CT).

Liečba: Iniciácia antibiotickej terapie závisí od celkového klinického stavu pacienta, prítomnosti močového katétra, epidemiologického stavu na oddelení a kultivačného nálezu. Najvyššia pravdepodobnosť vzniku močovej NI je u starších, opakovane hospitalizovaných pacientov so zavedeným permanentným močovým katétrom. Antibiotickú liečbu nie je indikované podávať pacientom s asymptomatickou bakteriúriou, aj v prípade, že pacient má zavedený močový katéter.

V iniciálnej terapii je možné použiť kombináciu betalaktámových antibiotík III. generácie (cefotaxím) napr. s aminoglykozidmi (gentamicín, amikacín). Ďalšia eskalácia eventuálne deeskalácia antibiotickej liečby nastáva po obdržaní kultivačných výsledkov moču. Dĺžka antibiotickej terapie by mala byť prehodnotená podľa klinického obrazu a poklesu zápalových parametrov.

Prevenciou vzniku močových NI je najmä obmedzenie počtu katetrizácií na nevyhnutne nutný počet (až 1/3 nie je potrebná), skrátenie a včasne ukončenie permanentnej katetrizácie napr. po

mobilizácii pacienta a používanie napr. striebrom potiahnutých močových katétrov. Základom prevencie je dodržiavanie hygienických zásad – sterilná katetrizácia a osobná hygiena v oblasti hrádze.

9.4 Nozokomiálne infekcie krvného prúdu

Patria medzi závažne NI, avšak s nižšou frekvenciou výskytu v porovnaní s predchádzajúcimi. Delíme ich na **primárne** - charakteristické bakteriémiou bez objasnenia primárneho prameňa infekcie a **sekundárne**, kde je prameň infekcie známy.

Medzi najčastejších pôvodcov patria **grampozitívne koky** – koaguláza pozitívne stafylokoky (*Staphylococcus aureus*), koaguláza negatívne stafylokoky (*Staphylococcus haemolyticus*, a *Staphylococcus epidermidis*), enterokoky prípadne kvasinky *Candida albicans*.

V súčasnej dobe však pozorujeme nárast počtu gramnegatívnych mikroorganizmov a *Candida species* u primárnych NI krvného prúdu. Gramnegatívne mikroorganizmy sa typicky vyskytujú najmä u imunokompromitovaných pacientov - *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella sp.*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii* atď. Zodpovedajú za vznik endotoxínovej reakcie, rozvoj sepsy a vyššiu letalitu v porovnaní s grampozitívnymi patogénmi.

Medzi **rizikové faktory** patrí okrem už vyššie spomínaných najmä zavedený cievny katéter. NI spojené s periférnym venóznym katétrom sú pomerne časté, väčšinou však majú nekomplikovaný priebeh. NI asociované s centrálnym venóznym katétrom sú síce menej časté, avšak ich priebeh je oveľa závažnejší s rizikom rýchlej progresie do sepsy a septického šoku. K prenosu infekcie do katétra dochádza väčšinou rukami pacienta alebo personálu z okolitej kože. V patogenéze vzniku tejto NI zohráva dôležitú úlohu aj alergická reakcia na materiál katétra a dráždenie ciev vpravovanou látkou (hyperosmolárne roztoky, ATB, propofol atď.)

Klinicky sa infekcia asociovaná s periférnym venóznym katétrom prejavuje najmä bolesťivosťou a začervenaním v mieste inzercie katétra, subfebrilitami (menej často febrilitami) a rozvojom flebitídy. Pri infekcii asociovej s centrálnym venóznym katétrom je klinická manifestácia búrlivejšia – zimnice, triašky, febrility s rýchlou progresiou do katérovej sepsy event. septického šoku. Lokálne prejavy infekcie v mieste inzercie katétra nemusia byť prítomné. Nebezpečnou komplikáciou katérovej sepsy je najmä septická embolizácia a vznik druhotných ložísk infekcie napr. pľúcny absces.

Základom **diagnostiky** je kultivačné vyšetrenie krvi (hemokultúra) a špičky katétra.

Liečba infekcie asociovej s periférnym venóznym katétrom je väčšinou symptomatická (odstránenie katétra, lokálne analgetiká a antiflogistiká, chladenie, lokálne antibiotiká v masti atď.). Liečba infekcie asociovej s centrálnym venóznym katétrom je založená na systémovom podávaní antibiotík. Iniciálna empirická terapia sa sústreďuje na grampozitívne koky. Najčastejšie používané sú lipoglykopeptidové antibiotiká (vankomycín) a linezolid. Po obdržaní kultivačných vyšetrení sa iniciálna liečba mení na cielenú. Súčasťou terapie je aj výmena katétrov (ak je to možné).

Prevenciou vzniku NI krvného prúdu je minimalizovať dĺžku trvania katetrizácie, dodržiavať zásady sterilnej inzercie katétrov (rukavice, dezinfekcia atď.), dezinfekcia okolia katétra, používať antibiotikami impregnované katétre atď.

9.5 Nozokomiálne ranové infekcie

Za ranovú NI po chirurgickom výkone považujeme infekciu, ktorej klinické prejavy vznikajú do 30 dní od chirurgického výkonu, v prípade ak bol implantovaný cudzorodý materiál (napr. osteosyntéza) až do jedného roka.

Nozokomiálne ranové infekcie sú spôsobené hlavne grampozitívnymi baktériami. Najčastejšie ide o kmene *Staphylococcus aureus*. Pôvodca sa však môže líšiť v závislosti od druhu operačného výkonu a typu oddelenia. Vznik infekcie je ovplyvnený virulenciou patogénu a infekčnou dávkou, stavom imunitného systému, vekom pacienta a pridruženými ochoreniami. Vplyv má tiež dĺžka trvania hospitalizácie, počet operácií, profylaktické podávanie antibiotík ako aj zásady dezinfekcie. Riziko

vzniku ranových infekcií je pritom 1,26-krát vyššie pri urgentných operačných výkonoch ako pri plánovaných.

Nozokomiálne ranové infekcie podľa **rozsahu postihnutia** delíme na

- a) povrchové
- b) hlboké
- c) orgánové

Podľa **prítomnosti mikroorganizmov**:

- a) rany chirurgicky čisté – neinfikované
- b) rany čisté, kontaminované fyziologickou flórou – rany po operačných výkonoch na gastrointestinálnom alebo urogenitálnom trakte
- c) rany kontaminované
- d) rany znečistené – napr. traumatické, incidované abscesy
- e) rany po iných výkonoch – biopsie, punkcie

Do skupiny preventívnych opatrení, ktorých cieľom je znížiť riziko rozvoja ranových NI patrí:

- a) likvidácia infekčných ložísk pred plánovaným operačným výkonom (defokizácia)- (napr. odstránenie stomatologických fokusov)
- b) skrátenie doby hospitalizácie pred operačným výkonom
- c) adekvátne príprava operačného poľa (napr. holenie bez poranenia kože)
- d) adekvátny hygienický režim na operačných sálach
- e) šetrná operačná technika
- f) adekvátna pooperačná starostlivosť – včasná mobilizácia, skrátenie dĺžky trvania hospitalizácie atď.
- g) krátkodobé profylaktické podávanie antibiotík (**KPPA**) – najmä v prípadoch vysokého rizika kontaminácie operačnej rany (viac ako 5%) – napr. kolorektálny chirurgický výkon. KPPA je rovnako indikovaná najmä pred kardiochirurgickými výkonmi z dôvodu, že infekčné komplikácie sú ťažko terapeuticky zvládnuteľné a pred operáciou imunodeficientných a rizikových pacientov (polymorbidita, obezita, dlhý a náročný operačný výkon atď.) Väčšinou sa jedná o jednorazové podanie antibiotík intravenózne v úvode anestézie (30-40 min. pred výkonom). 2. dávka KPPA sa podáva najmä v prípade rozsiahlych chirurgických operácií (často spojených s väčšími krvnými stratami). V indikovaných prípadoch je možné KPPA podávať 24 hodín, najdlhšie však 48 hodín (v prípade ak je implantovaný cudzorodý materiál). Medzi antibiotiká, ktorú sú vhodné na profylaktické podávanie radíme cefalosporíny I. a II. generácie, prípadne aminopenicilíny. Za nevhodné antibiotiká považujeme makrolidy a tetracyklíny z dôvodu ich bakteriostatického účinku a takisto rezervné antibiotiká ako lipoglykopeptidy, karbapenémy a cefalosporíny III. a IV. generácie atď., ktoré sú určené najmä na liečbu ranových NI pri zlyhaní KPPA.

Terapia ranových NI je založená na lokálnom chirurgickom ošetrovaní infikovanej rany a správne zvolenej antibiotickej liečbe. V prvom rade je potrebné pokryť grampozitívnu flóru (stafylokoky, streptokoky, enterokoky) napr. použitím linezolidu alebo vankomycínu

10. Infekcie mäkkých tkanív a kože

MUDr. Štefan Porubčin, PhD., MUDr. Alena Rovňáková, PhD.

Úvod: Infekcie kože a mäkkých tkanív sú definované podľa lokalizácie, hĺbky infekcie, etiologického agens a klinického stavu, pričom najčastejšie k nim dochádza po primárnej kožnej inokulácii, menej často hemotogénnym rozsevom.

Klasifikácia kožných infekcií na základe morfológických a klinických príznakov, môže byť významne nápomocná ako vodítko pri identifikácii najpravdepodobnejšieho príčinného patogénu (tabuľka č. 28)

Tabuľka 28 Najčastejšie patogény vybraných kožných infekcií

Typ infekcie	Patogén
Impetigo	<i>Staphylococcus aureus</i> , streptokoky sk A
Folikulitída	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Candida</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Malassezia furfur</i> , <i>Pityrosporum ovale</i>
Furunkul a karbunkul	<i>Staphylococcus aureus</i>
Erysipelas	Streptokoky sk A
Celulitída	Streptokoky sk. A a iné, <i>Staphylococcus aureus</i> ; zriedka iné organizmy
Gangréna a nekrotizujúca fasciitída	Streptokoky sk A, zmiešané infekcie enterobaktérie a anaeróby
Plynová gangréna, krepitujúca celulitída	<i>Clostridium perfringens</i> a iné klostridiové kmene, <i>Bacteroides</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>E. coli</i>
Gangrenózna celulitída u imunokompromitovaného	<i>Pseudomonas</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Mucormycosis</i>

Epidemiológia jednotlivých ochorení: Celosvetová prevalencia **impetiga** sa odhaduje na 111 miliónov detí v rozvojových krajinách, pričom celkový počet dosahuje až 140 miliónov ľudí na celom svete. Najvyššia miera impetigo sa vyskytuje v tropických a subtropických krajinách a v oblastiach so zlou hygienou a sanitáciou. V Spojených štátoch je impetigo bežnejšie u detí mladších ako 5 rokov a u dospelých so základným ochorením ako napr. ekzém alebo imunodeficit. Výskyt impetiga je najvyšší v letných mesiacoch.

Rizikové faktory pre vznik impetiga:

- poranenia kože, ako sú rezné rany, škrabance alebo uštipnutie hmyzom
- zlá hygiena
- stiesnené životné podmienky
- kontakt s osobou, ktorá má impetigo
- imunosupresia

Celulitída sa najčastejšie vyskytuje u dospelých v strednom a staršom veku. **Erysipelas** sa vyskytuje u malých detí a starších dospelých. Incidencia celulitídy je asi 200 prípadov na 100 000 a má sezónnu predilekciu pre teplejšie mesiace. **Kožný absces** sa môže vyskytnúť u zdravých jedincov aj bez predisponujúcich faktorov. Akutálne pozorujeme zvyšujúcu sa prevalenciu patogénu *Staphylococcus aureus* rezistentného na meticilín získaného v komunite.

Rizikové faktory pre vznik celulitídy alebo kožného abscesu:

- narušenie kožnej bariéry v dôsledku traumy (odreniny, penetrujúca rana, dekubit, žilový vred na nohách, uštipnutie hmyzom, intravenózne užívanie drog)
- zápal kože (ako napr. ekzém, rádioterapia, psoriáza)
- opuchy spôsobené poruchou lymfatickej drenáže
- edém v dôsledku venózneho insuficiencie
- obezita
- imunosupresia (diabetes mellitus alebo infekcia HIV)
- predchádzajúce kožné infekcie (ako napríklad impetigo, varicella)
- odber venózneho graftu pre bypassu operáciu

Ďalším rizikovým faktorom pre rozvoj hnisavých infekcií kože a mäkkých tkanív je úzky kontakt s inými osobami s infekciou alebo nosičstvom *S. aureus* rezistentným na meticilín.

Nekrotizujúce infekcie sú zriedkavým, ale závažným typom infekcie mäkkých tkanív. Spôsobujú ich baktérie, ktoré sa rýchlo šíria tkanivom a spôsobujú jeho odumretie. Najčastejšie baktérie, ktoré spôsobujú nekrotizujúce infekcie sú *Staphylococcus aureus* a *Streptococcus pyogenes*. Výskyt nekrotizujúcich infekcií sa odhaduje na 0,3 až 15 prípadov na 100 000 ročne. Výskyt je vyšší v určitých populáciách, ako sú pacienti s cukrovkou, oslabenou imunitou a pacienti po nedávnej operácii. Úmrtnosť na nekrotizujúce infekcie je vysoká, pohybuje sa od 20 do 40 %. Úmrtnosť je ešte vyššia u polymorbídnych pacientov.

Rizikové faktory pre vznik nekrotizujúcich infekcií:

- porušenie kože, ako je rezná rana, škrabace alebo uštipnutie hmyzom
- ochorenie oslabujúce imunitný systém, ako je napr. cukrovka, rakovina alebo HIV/AIDS
- nedávna operácia
- anamnéza nekrotizujúcej infekcie
- intravenózne užívanie drog

Keďže tématika infekcií kože a mäkkých tkanív je extenzívna, budeme sa ďalej venovať len najčastejším nozologickým jednotkám. Mikrobiologické aspekty budú uvedené u každej diagnózy samostatne.

10.1 Impetigo

Úvod: Impetigo môže byť bulózne alebo nebulózne. **Bulózne impetigo** je spôsobené kmeňmi *S. aureus*, ktoré produkujú toxín, ktorý štiepi dermálne-epidermálne spojenie za vzniku krehkých vezikopustúl s tenkým krytom. Tieto lézie môžu prasknúť a vytvoriť krustózne, erytematózne erózie. **Nebulózne impetigo** sa môže vyskytnúť pri infekciách β -hemolytickými streptokokmi alebo *S. aureus*, prípadne oboma v kombinácii. Impetigo začína ako erytematózne papuly, ktoré sa rýchlo zmenia na vezikuly a pustuly, ktoré následne prasknú, pričom vznikajú medovo sfarbené krusty na erytematóznom podklade.

Ektýma je hlbšia infekcia ako impetigo a príčinou môže byť buď *S. aureus* alebo streptokoky. Lézie začínajú ako vezikuly, ktoré prasknú, čo vedie ku kruhovým, erytematóznym vredom s priľnutými krustami, často s okolitým erytematóznym edémom. Na rozdiel od impetiga sa ektýma hojí zjazvením.

Kultivácia vezikulárnej tekutiny, hnisu, alebo vredových erózií nám vo väčšine prípadov objasní príčinný patogén. Pokiaľ kultivácia nedokáže iba monokultúru streptokokov, antimikrobiálna liečba by mala byť zameraná aj voči *S. aureus*.

Voči penicilináze-rezistentný penicilín (napr. cloxacillin, flucloxacillin, dicloxacillin) alebo cefalosporíny 1. generácie (napr. cefalexin, cefazolin) sú zvyčajne účinné, pretože väčšina stafylokokových izolátov z impetiga a ektýmy je dobre citlivá na meticilín. Alternatívy pre pacientov s alergiou na penicilín alebo pri infekcii MRSA zahŕňajú doxycyklín alebo trimethoprím-sulfametoxazole.

Ak sú príčinou samotné streptokoky, liekom voľby je penicilín, pričom alternatívou v prípade alergie na penicilín je makrolid alebo klindamycín. Lokálna liečba mupirocínom je pri impetigu rovnako účinná ako perorálne antimikrobiálne látky. Klinické skúsenosti naznačujú, že systémová liečba je uprednostňovaná u pacientov s početnými léziami alebo v ohniskách postihujúcich viacerých jedincov, aby sa znížilo riziko prenosu infekcie. Dĺžka, väčšinou perorálnej liečby, je 7 dní.

10.2 Purulentné lézie kože a mäkkých tkanív

Kožné abscesy sú kolekcie hnisu v derme a hlbších kožných tkanivách. Zvyčajne sú to bolestivé a fluktujúce uzly, často prekryté pustulou a obklopené erytematóznym lemom. Kožné abscesy môžu byť polymikrobiálne, obsahujú lokálnu kožnú flóru alebo organizmy z príľahlých slizníc. Samotný *S. aureus* je zodpovedný za väčšinu kožných abscesov, pričom v značnom počte sú spôsobené kmeňmi MRSA. Odporúča sa kultivácia a Gramovo farbenie hnisu z abscesu či furunkulu. Ničmenej liečba bez odberu biologického materiálu je v typických prípadoch uznávaná.

Incízia, evakuácia hnisu a sondovanie dutiny na rozrušenie lokulácií poskytuje účinnú liečbu kožných abscesov. Samotná USG riadené ihlová aspirácia je podľa štúdií nepostačujúca, hlavne pri infekciách MRSA. Preto sa táto forma liečby neodporúča. Jednoduché prekrytie miesta rany je zvyčajne najjednoduchšia a najefektívnejšia liečba po incízii. Niektorí špecialisti uzavrujú ranu stehmi alebo ju vyplnia gázou alebo iným absorpčným materiálom. Podľa štúdií však uvedená metóda spôsobuje väčšiu bolesť a nezlepšuje hojenie v porovnaní s obvyčajným prekrytím miesta rezu sterilnou gázou.

Pridanie systémových antibiotík k incízii a drenáži kožných abscesov nezlepšuje mieru vyliečenia. Dokonca ani v prípade MRSA. Môže však znížiť mieru recidívy. Systémové antibiotiká by sa mali podávať pacientom so závažnou poruchou imunity alebo systémovými príznakmi infekcie.

Naviac, mnohopočetné abscesy, vysoký vek a nedostatočná odpoveď na iniciálnu incíziu a drenáž, sú ďalšími indikáciami na systémovú antimikrobiálnu liečbu. Antibiotikum aktívne voči MRSA sa odporúča u pacientov s abscesmi, u ktorých zlyhala počiatočná antibiotická liečba, alebo majú výrazne narušenú obranyschopnosť, alebo u pacientov so systémovými príznakmi infekcie a hypotenziou.

Furunkul je infekcia vlasového folikulu, zvyčajne spôsobená *S. aureus*, pričom hnisanie sa šíri cez dermis do podkožného tkaniva, kde sa vytvorí malý absces. Líšia sa od folikulitídy, pri ktorej je zápal povrchnejší a hnisanie je obmedzené na epidermis. Klinicky sú furunkuly zápalové uzly prekryté pustulou, cez ktoré vystupuje ochlpenie. Infekcia zahŕňajúca niekoľko susedných folikulov vytvára karbunkul, koalescentnú zápalovú hmotu s hnisom vytekajúcim z viacerých folikulárnych otvorov. Karbunkuly sa najčastejšie vyskytujú na zadnej strane krku, najmä u pacientov s cukrovkou. Tieto sú zvyčajne väčšie a hlbšie ako furunkuly.

Furunky často prasknú a drénujú spontánne alebo po ošetrovaní vlhkým teplom. Väčšina veľkých furunkulov a všetky karbunkuly by mali byť ošetrené rezom a drenážou. Systémové antibiotiká sú zvyčajne zbytočné, pokiaľ nie je prítomná horúčka alebo iný príznak systémovej infekcie.

Erysipel a celulitída: „Celulitída“ a „erysipel“ označujú difúzne, povrchovo sa šíriace kožné infekcie. Pojem „celulitída“ nie je vhodný pre kožný zápal spojený s hromadením hnisu. Ako príklad môžeme uviesť kožné začervenanie, zvýšenú teplotu, citlivosť a edém obklopujúci hnisavé ložisko, ako je infikovaná burza. Vhodnou terminológiou je „septická burzitída s okolitým zápalom“ a nie „septická burzitída s okolitou celulitídou“.

Toto rozlíšenie je klinicky kľúčové, vzhľadom na to, že primárnou liečbu celulitídy je antimikrobiálna terapia, zatiaľ čo pri hnisavých kolekciami je hlavnou súčasťou liečby drenáž, pričom antimikrobiálna terapia je buď zbytočná, alebo má vedľajšiu úlohu.

Pojem „erysipelas“ má 3 rôzne významy: (1) pre niektorých je erysipelas infekciou obmedzenou na hornú dermis vrátane povrchových lymfatických ciev, zatiaľ čo celulitída zahŕňa hlbšiu dermu a podkožný tuk a pri vyšetrení je erysipel presnejšie demarkovaný; (2) pre mnohých sa erysipel

používa na označenie celulitídy, ktorá postihuje iba tvár; a (3) pre iných, najmä v európskych krajinách, sú celulitída a erysipel synonymom.

Tieto infekcie spôsobujú rýchlo sa šíriace oblasti erytému, opuchu, zvýšenej citlivosti so zvýšenou teplotou pokožky, niekedy sprevádzané lymfangitídou a zápalom regionálnych lymfatických uzlín (obrázok č.18). Povrch kože môže pripomínať pomarančovú kôru (peau d'orange) v dôsledku povrchového kožného edému obklopujúceho vlasové folikuly, spôsobujúceho jamky na koži, pretože folikuly zostávajú fixované k spodnej derme. Lokálne často pozorujeme vezikuly, buly a kožné krvácanie vo forme petechií alebo ekchymóz (obrázok č.19). Systémové prejavy sú zvyčajne mierne, avšak niekedy sa môže objaviť tachykardia, zmätenosť, hypotenzia a leukocytóza, ktoré sa môžu vyskytnúť niekoľko hodín pred objavením sa kožných abnormalít.



Obrázok 18 Erysipelas na hrudníku

Tieto infekcie vznikajú, keď mikróby prestúpia kožným krytom, najmä u pacientov s krehkou kožou alebo u pacientov so zníženou lokálnou obranyschopnosťou na podklade diagnóz, ako sú napr. obezita, predchádzajúca kožná trauma (vrátane chirurgického zákroku), predchádzajúce epizódy celulitídy a edém z venózneho insuficiencie alebo lymfedému. Pôvod narušeného povrchu kože môže byť zrejмый (trauma, ulcerácia, existujúci kožný zápal), alebo inaparentný a klinicky nepostrehnuteľný (zlomy v koži). Najčastejšie sa vyskytujú na dolných končatinách. Hemokultúry sú vo všeobecnosti pozitívne iba v približne 5 % prípadov. Výťažnosť kultivácie z aspirátu zapálenej kože sa pohybuje od 5 % do 40 %, vzhľadom na nízku koncentráciu baktérií v tkanivách.

Najčastejšou príčinou celulitídy sú beta-hemolytické streptokoky (skupiny A, B, C, G a F), najčastejšie streptokoky skupiny A (*Streptococcus pyogenes*). Diagnostikované pozitívnymi výsledkami hemokultúry alebo sérologickým testom na protilátky anti-streptolýzín-O a anti-DNáza-B. *S. aureus* (vrátane kmeňov rezistentných na metilín) je významnou, ale menej častou príčinou, hlavne v prípadoch otvorenej rany alebo po predchádzajúcej penetrujúcej traume, vrátane intravenózneho užívania drog.



Obrázok 19 Hemoragický erysipelas

Najzriedkavejšou etiológiou sú gramnegatívne aeróbne baktérie. Miesto vstupu týchto patogénov je často nejasné, avšak v mnohých prípadoch je zdrojom macerovaný, praskaný medziprstný priestor dolných končatín.

Menej časté príčiny celulitídy zahŕňajú klostrídie a anaeróby (krepitantná celulitída). U imunokompromitovaných pacientov je spektrum potenciálnych patogénov oveľa širšie a ohľadom liečby je potrebná konzultácia infektológa.

Patogény v spojitosti so špeciálnymi klinickými okolnosťami zahŕňajú:

- *Pasteurella multocida* a *Capnocytophaga canimorsus* - po uhryznutí zvieratami (pes, mačka a iné)
- *Aeromonas hydrophila* (sladkovodné rezervoáre, preživší po záplavách) a *Vibrio vulnificus* (slaná voda - kúpanie sa v mori, následky po hurikánoch)
- *Pseudomonas aeruginosa* (imunokompromis, HIV, diabetes mellitus)
- *Erysipelothrix rhusiopathiae* (rybári, veterinári, mäsiari)
- *Cryptococcus neoformans* (imunokompromis)
- *Mycobacterium marinum* (infekcia rany pri starostlivosti o akvárium, prítomnosť v slanej i brakickej vode)

Diagnostika: Odber hemokultúry, tkanivová aspirácia alebo kožná biopsia sú v prípade typických príznakov zbytočné. U pacientov s malignitou alebo závažnými systémovými príznakmi (ako je vysoká horúčka a hypotenzia) alebo so zriedkavými predisponujúcimi faktormi (neutropénia, závažný pokles bunkovej imunity) je mikrobiologický odber odporúčaný (hemokultúra).

Liečba: Liečba typických prípadov erysipelu/celulitídy by mala zahŕňať antibiotikum účinné proti streptokokom. Medzi tieto lieky patria penicilín, amoxicilín, amoxicilín-klavulanát, dikloxacilín, cefalexín alebo klindamycín. V prípade nekomplikovaného priebehu je 5-dňová dĺžka antibiotickej liečby rovnako účinná ako 10-dňová liečba, ak do 5 dní nastane klinické zlepšenie. U niektorých pacientov sa môže kožný nález a systémové príznaky zhoršiť po začatí ATB liečby, pravdepodobne preto, že pri náhlejšej deštrukcii patogénov dôjde k uvoľneniu bakteriálnych enzýmov, ktoré zhoršujú lokálny zápalový proces.

MRSA nie je zvyčajnou etiológiou celulitídy/erysipelu. V prospektívnej štúdii pacientov s celulitídou v zdravotníckych zariadeniach s vysokou incidenciou iných mätko-tkanivových infekcií súvisiacich s MRSA preukázala, že liečba β -laktámami, ako je napr. cefazolín alebo oxacilín, bola úspešná u 96 % pacientov, čo naznačuje, že celulitída spôsobená MRSA je menej častá a liečba tohto organizmu je zvyčajne zbytočná. Rizikové faktory pre infekciu MSSA/MRSA sú zhrnuté v tabuľke č. 29.

Tabuľka 29 Rizikové faktory pre infekciu MSSA/MRSA

Rizikové faktory pre infekciu <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA a MRSA)
Nedávna hospitalizácia
Pobyt v liečebni pre dlhodobo chorých
Hemodialýza
Známa kolonizácia MRSA alebo minulé infekcia MRSA
Intravenózne užívanie drog
Užívanie antibiotík počas predchádzajúcich 6 mesiacov
Zdieľanie ihli, holiacich strojčekov alebo iných ostrých predmetov

Pokrytie MRSA je indikované pri celulitíde spojenej s penetrujúcou traumou, intravenóznom užívaní drog, hnisavou drenážou alebo so súbežnou kolonizáciou MRSA na inom mieste. Možnosti liečby MRSA zahŕňajú intravenózne preparáty (vankomycín, daptomycín, linezolid, telavancín) alebo perorálnu liečbu doxycyklínom alebo TMP-SMX.

Ak sa pri perorálnej liečbe požaduje pokrytie streptokokov a zároveň MRSA, možnosti zahŕňajú kombináciu buď TMP-SMX alebo doxycyklínu s β -laktámom (napr. penicilín, cefalexín alebo amoxicilín). Aktivita doxycyklínu a TMP-SMX voči β -hemolytickým streptokokom nie je známa a pri absencii abscesu, vredu alebo purulentnej drenáže sa odporúča monoterapia β -laktámom. Tieto závery podporujú výsledky nedavnej randomizovanej dvojito zaslepenej štúdie, ktorá ukázala, že kombinácia TMP-SMX plus cefalexín nebola pri čistej celulitíde o nič účinnejšia ako liečba samotným cefalexínom. Elevácia postihnutej končatiny urýchľuje zlepšenie hojenia tým, že podporuje gravitačný odtok edémov a zápalových produktov.

Liečba zápalu pri týchto infekciách kombináciou ATB liečby buď s nesteroidným antiflogistikom (ibuprofén 400 mg 4-krát denne počas 5 dní) alebo systémovými kortikosteroidmi významne urýchľuje klinické zlepšenie v porovnaní so samotnou ATB liečbou. Randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia zahŕňajúca 108 dospelých nediabetických pacientov preukázala, že 8-dňová liečba perorálnymi kortikosteroidmi v kombinácii s ATB liečbou viedla k výrazne rýchlejšiemu klinickému zlepšeniu erysipelu/celulitídy (predovšetkým dolných končatín) ako ATB liečba samotná. Dlhodobé sledovanie týchto pacientov nepreukázalo žiadny rozdiel miere relapsu alebo recidívach. Nutné je dať pozor na možnosť prítomnosti hlbokej infekcie, ktorá musí byť pred podaním steroidov vylúčená.

Hospitalizácia je indikovaná pri podozrení na nekrotizujúcu infekciu alebo u pacientov so závažnými systémovými prejavmi (horúčka, delírium, hypotenzia). Medzi ďalšie indikácie patrí slabá odpoveď pri ambulantnej liečbe, imunosupresia alebo problémy s adherenciou k liečbe.

10.3 Nekrotizujúca fasciitída

Úvod: Nekrotizujúce infekcie sa líšia od miernejších povrchových infekcií klinickou prezentáciou, súbežnými systémovými prejavmi a liečebnými stratégiami. Tieto hlboké infekcie zahŕňajú fasciálne a/alebo svalové kompartmenty a sú potenciálne devastujúce v dôsledku veľkej deštrukcie tkaniva a vysokého rizika smrti. Zvyčajne sa vyvíjajú z počiatočného porušenia kožného krytu súvisiaceho s traumou alebo chirurgickým zákrokom.

Tieto infekcie môžu byť monomikrobiálne, zvyčajne spôsobené streptokokmi alebo menej často komunitne získaným MRSA, ďalej tiež baktériami ako *Aeromonas hydrophila* alebo *Vibrio vulnificus*, alebo polymikrobiálne, zahŕňajúce zmiešanú aeróbno-anaeróbnu bakteriálnu flóru. Hoci bolo popísaných mnoho špecifických variácií nekrotizujúcich infekcií mäkkých tkanív na základe etiológie, mikrobiológie a špecifickej anatomickej lokalizácie infekcie, počiatočný prístup k diagnostike, antimikrobiálnej liečbe a chirurgickej intervencii je podobný pre všetky formy a je dôležitejší ako stanovenie špecifický variant. Rozlíšenie medzi celulitídou, ktorá by mala reagovať na samotnú antimikrobiálnu liečbu a nekrotizujúcou infekciou, ktorá si vyžaduje chirurgický zákrok, je zásadné, aj keď nie vždy jednoduché.

Nekrotizujúca fasciitída je agresívna subkutánná infekcia, šíriaca sa pozdĺž fascie, ktorá zahŕňa celé tkanivo medzi kožou a svalmi.

Klinické príznaky: Vo väčšine prípadov dochádza k rozšíreniu z miesta kožnej lézie. Počiatočná lézia môže byť triviálna, ako je malá odrenina, uštipnutie hmyzom, miesto po vpichu (drogovo závislí) alebo vriedok. Len ojedinele nie sú prítomné žiadne viditeľné kožné lézie. Počiatočnou klinickou prezentáciou je celulitída, ktorá môže postupovať rýchlo alebo pomaly. Ako postupuje, dochádza k systémovej toxicite, ktorá často zahŕňa horúčky, dezorientáciu a letargiu. Vyšetrenie lokálneho miesta typicky odhalí kožný zápal, edém a zmenu farby. **Patognomickým nálezom je disproporciálne výrazná bolesť pri palpácii, napriek nevýraznému lokálnemu nálezu.** Ďalším charakteristickým klinickým znakom je

doskovite tvrdá indurácia podkožných tkanív. Pri celulitíde sú podkožné tkanivá hmatateľné a poddajné; pri fasciitíde sú základné tkanivá pevné a fasciálne roviny a svalové skupiny nemožno rozlíšiť palpáciou.

Mikrobiológia: V monomikrobiálnej forme sú obvyklými patogénmi *S. pyogenes*, *S. aureus*, *V. vulnificus*, *A. hydrophila* a anaeróbne streptokoky (*Peptostreptococcus*). Infekcia stafylokokmi a hemolytickými streptokokmi sa môže vyskytnúť súčasne. Väčšina infekcií je získaná v komunite a je prítomná na končatinách, pričom približne dve tretiny sú na dolných končatinách. Často sú prítomné rizikové faktory ako napr. cukrovka, aterosklerotické cievne ochorenie, venózna insuficiencia s edémom, vaskulárna insuficiencia, vred alebo injekčné užívanie drog. Prípady nekrotizujúcej fasciitídy, ktoré vznikajú po ovčích kiahňach alebo triviálnych poraneniach, ako sú drobné škrabance alebo uhryznutie hmyzom, sú zvyčajne spôsobené *S. pyogenes* alebo oveľa zriedkavejšie MRSA získaným v komunite. Mortalita u pacientov so streptokokovou nekrotizujúcou fasciitídou skupiny A, hypotenziou a zlyhaním orgánov je vysoká, pohybuje sa od 30 % do 70 %. Takmer 50 % pacientov s nekrotizujúcou fasciitídou spôsobenou *S. pyogenes* nemá dokázateľnú vstupnú bránu porušenie kožného krytu, pričom sa hlboká infekcia rozvinie v presnom mieste nepenetrujúcej traumy, ako je napr. modrina.

Polymikrobiálna infekcia sa vyskytuje najčastejšie v spojitosti s nasledujúcimi 4 klinickými stavmi:

- perianálnymi abscesmi, penetrujúcou abdominálnou traumou alebo chirurgickými zákrokmi zahŕňajúcimi črevo
- preležaniny
- miesta vpichu u užívateľov intravenózných drog
- šírenie z genitálneho miesta, ako je Bartholini absces, rana po epiziotómii alebo menšia vulvovaginálna infekcia.

U polymikrobiálnej etiológie často vykultivujeme množstvo rôznych anaeróbných a aeróbných organizmov s priemerne 5 patogénmi v každej rane. Väčšina organizmov pochádza z čreva alebo genitourinárnej flóry (napr. koliformné a anaeróbne baktérie).

Diagnostika: Diagnóza fasciitídy nemusí byť zrejماً pri prvom pohľade. Príznaky, ktoré naznačujú postihnutie hlbších tkanív, zahŕňajú (1) silná bolesť, ktorá je neprimeraná klinickému nálezu; (2) zlyhanie počiatkovej ATB liečby; (3) stvrdnutie podkožného tkaniva presahujúce oblasť zjavného postihnutia kože; (4) systémová toxicita, často so zmeneným stavom vedomia; (5) edém alebo citlivosť presahujúca kožný erytém; (6) krepitus, znamenajúci plyn v tkanivách; (7) bulózne lézie; a (8) kožné nekrózy alebo ekchymózy.

Počítačová tomografia (CT) alebo magnetická rezonancia (MRI) odhalia edém postihujúci fasciálnu roviny. Veľký pozor je potrebné dať pri indikovaní CT alebo MRI vyšetrení, keďže môžu časovo oddialiť definitívnu diagnózu a liečbu. V praxi je klinický úsudok najdôležitejším prvkom diagnostiky.

Určujúcim diagnostickým špecifikom nekrotizujúcej fasciitídy je vzhľad podkožných tkanív a fascií pri explorácii/operácii. Fascia v čase priameho vizuálneho vyšetrenia je opuchnutá a má matný sivý vzhľad s rozvláknenými oblasťami nekroz. Môže byť prítomný riedky hnedastý exsudát. Dokonca aj po hlbokkej disekcii sa často nezistí prítomnosť hnisu. Zvyčajne je prítomné rozsiahle podmieňovanie okolitých tkanív, ktoré sa dajú ľahko oddeliť prstom alebo tupým nástrojom.

Definitívna bakteriologická diagnóza sa stanovuje Gramovým farbením a kultiváciou, najlepšie z tkaniva získaného pri operácii alebo pri odbere hemokultúr (60% senzitivita). Kultivácia steru z povrchu rany môže byť zavádzajúca, pretože výsledky nemusia odrážať patogénny spôsobujúce infekciu v hĺbke tkaniva. Gram-pozitívne koky v retiazkach naznačujú streptokoka, gram-pozitívne koky v zhlukoch *S. aureus*.

Liečba: Chirurgická intervencia je primárnou terapeutickou modalitou v prípadoch nekrotizujúcej fasciitídy a je indikovaná pri potvrdení alebo podozrení na túto infekciu. Podanie ATB bez chirurgickej

intervencie znamená takmer 100% mortalitu. Nekrotizujúca fasciitída je chirurgická emergencia a rádiologické diagnostické metódy ju nesmú oddialiť.

Väčšina pacientov s nekrotizujúcou fasciitídou by mala byť revidovaná v rozmedzí 24–36 hodín po prvotnom odstránení tkanív a následne dovedy, kým už nie je potrebný žiadny ďalší debridement. Hoci prítomnosť hnisu často chýba, v rane dochádza k tvorbe a secernácii veľkého množstva tekutinového obsahu, čo si vyžaduje agresívnu tekutinovú resuscitáciu.

V svetle aktuálne dostupných klinických štúdií je dĺžka podávania antimikrobiálnej liečby odporúčaná dovedy, kým už nie je potrebný ďalší chirurgický debridement, pacient sa klinicky zlepšil a nemá horúčku aspoň 48-72 hodín, čo väčšinou znamená 2 týždne ATB liečby.

Empirická ATB liečba polymikrobiálnej nekrotizujúcej fasciitídy by mala zahŕňať ATB účinné proti aeróbnym baktériám (vrátane MRSA) a anaeróbov. Spomedzi dostupných možností vieme použiť napr. vankomycín, linezolid alebo daptomycín v kombinácii s jednou z nasledujúcich možností:

- (1) piperacilín-tazobaktám
- (2) karbapeném (imipeném-cilastatín, meropeném a ertapeném)
- (3) ceftriaxón plus metronidazol
- (4) fluórchinolón plus metronidazol

Po zistení konkrétnej mikrobiálnej etiológie je vhodná deescalácia ATB. Nekrotizujúca fasciitída a/alebo streptokokový syndróm toxického šoku spôsobený streptokokmi skupiny A sa má liečiť penicilínom v kombinácii s klindamycínom. Klindamycín potláča produkciu streptokokových toxínov a cytokínov.

Intravenózne imunoglobulín (IVIG) podávame pacientom s nekrotizujúcou fasciitídou pri streptokokovom syndróme toxického šoku (TSS). Metaanalýza z roku 2018 zahŕňajúca päť štúdií dokázala, že použitie IVIG je spojené s významným poklesom 30-dňovej mortality v skupine týchto pacientov. Obdobne v následnej prospektívnej observačnej štúdií pacientov s nekrotizujúcou infekciou mäkkých tkanív v dôsledku GAS bolo použitie IVIG spojené so zníženou 90-dňovou mortalitou.

Sumár:

- hlavou etiológiou väčšiny infekcií kože a mäkkých tkanív sú Gram pozitívne baktérie
- v prípade rizikových faktorov a slabej reakcie na iniciálnu ATB liečbu je nutné myslieť na MRSA
- liečba jednoduchých kožných purulentných infekcií (absces) bez vyššie uvedených rizikových faktorov je iba chirurgická
- penicilín je prvotnou liečbou klinicky zjavného erysipelu
- v prípade epidemiologickej súvislosti (poranenie sa pri kúpaní v mori, sladkovodných rezervoároch) je nutné myslieť i na zriedkavé bakteriálne patogény
- hospitalizácia pacientov s infekciou kože a mäkkých tkanív je indikovaná pri podozrení na nekrotizujúcu infekciu, v prípade závažných systémových prejavov (horúčka, delírium, hypotenzia), pri nedostatočnej odpovedi na ambulantnú ATB liečbu, v prípade imunosupresie alebo pri problémoch s adherenciou k liečbe
- nekrotizujúca fasciitída je chirurgická emergencia. Urgentná chirurgická liečba je nadradená všetkým diagnostickým a farmakologickým postupom
- antibiotická liečba nekrotizujúcej fasciitídy musí pokrývať celé mikrobiologické spektrum (Gram pozitívne/negatívne aeróbne baktérie vrátane MRSA a anaeróbne patogény)
- blokádu toxínov baktérií zabezpečuje klindamycín a linezolid
- IVIG pri streptokokovom syndróme toxického šoku znižuje mortalitu

Infekcie kože a mäkkých tkanív u imunokompromitovaných, chirurgické ranové infekcie, infekcie po uhrýznutí zvierateľom a vybrané zoonózy s kožnou manifestáciou presahujú rámec tejto kapitoly.

11. Sepsa

MUDr.Porubčin Štefan, PhD.

Úvod: Jeden z prvých lekárov, ktorému sa podarilo zdefinovať sepsu bol sir William Osler v roku 1904. Jeho postulát znel: "zdá sa, že v drvivej väčšine prípadov pacient zomiera skôr kvôli reakcii organizmu na infekciu, ako na infekciu samotnú". Takmer o storočie neskôr boli publikované novodobé definície týkajúce sa sepsy (1992) a inovované v roku 2001. Tie boli následne zapracované do odporúčaní na diagnostiku a liečbu sepsy v rokoch 2004, 2008 a 2012.

V súčasnosti sú stále platné odporúčania z roku 2016. Uvedné odporúčania zohľadňujú postupný odklon od v minulosti neprimerane zdôrazňovanej inflamatórnej reakcie, k orgánovej dysfunkcii. Hlavným dôvodom bola nízka špecificita SIRS kritérií a potreba zjednodušiť a spresniť diagnostiku sepsy pre lekárov, ktorí vstupne vyšetrujú pacienta s cieľom urýchliť inicálny manažment sepsy, tak nevyhnutý pre úspešné vyliečenie pacienta.

Etiológia: Príčinné mikroorganizmy vieme identifikovať v 2/3 prípadov pacientov prijatých na jednotku intenzívnej starostlivosti (JIS). Hemokultúry bývajú pozitívne približne v tretine prípadov. Veľká epidemiologická štúdia z roku 2007 zameraná na etiologické patogény u pacientov so sepsou na JIS oddeleniach, ktorá zahŕňala 14000 pacientov zo 75 krajín ukázala, že gram-negatívne patogény sú zodpovedné za 62% pozitívnych izolátov, gram-pozitívne patogény boli príomné v 47% a mykotické v 19%. Medzi najčastejšie Gram-pozitívne baktérie patria *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* a *Enterococcus sp.* Najčastejšie Gram-negatívne patogény sú *E.coli*, *Klebsiella sp.*, *Pseudomonas sp.* a *Acinetobacter sp.*

Definícia: Sepsu definujeme ako život ohrozujúce zlyhávanie orgánov, ktoré je spôsobené neprimeranou odpoveďou hostiteľa na infekciu.

Septický šok je podskupina sepsy, kedy metabolické, obehové a bunkové poruchy sú tak závažné, že vedú k výraznému zvýšeniu mortality (>40%). Tzn., že aj napriek tekutinovej resuscitácii je stále prítomná hypotenzia s nutnosťou použitia vazopresorov (noradrenalin) na udržanie stredného arteriálneho tlaku (MAP) nad 65 mmHg a zároveň prítomná elevácia laktátu nad 2 mmol/l. (tabuľka 1) V klinickej praxi definujeme sepsu podľa kritérií hodnotiacich zlyhávanie jednotlivých orgánových systémov (SOFA). Zavádza sa skrátený pojem quick SOFA (qSOFA), ktorý vyjadruje zjednodušené kritériá vybrané zo SOFA a má za cieľ uľahčiť identifikáciu pacienta, u ktorého zhoršenie klinického stavu môže byť spôsobené sepsou (tabuľka č. 30)

Tabuľka 30 Kritéria na stanovenie diagnózy sepsy a septický šok

Definícia	
SEPSA	2 alebo 3 body qSOFA (HAT) Hypotenzia – TKs < 100 mmHg Alterácia stavu vedomia Tachypnoe > 22/min alebo vzostup SOFA skóre o 2 a viac bodov
Septický šok	SEPSA + Potreba vazopresorov na MAP > 65 mmHg + Laktát > 2 mmol/l po primeranej resuscitácii tekutinami

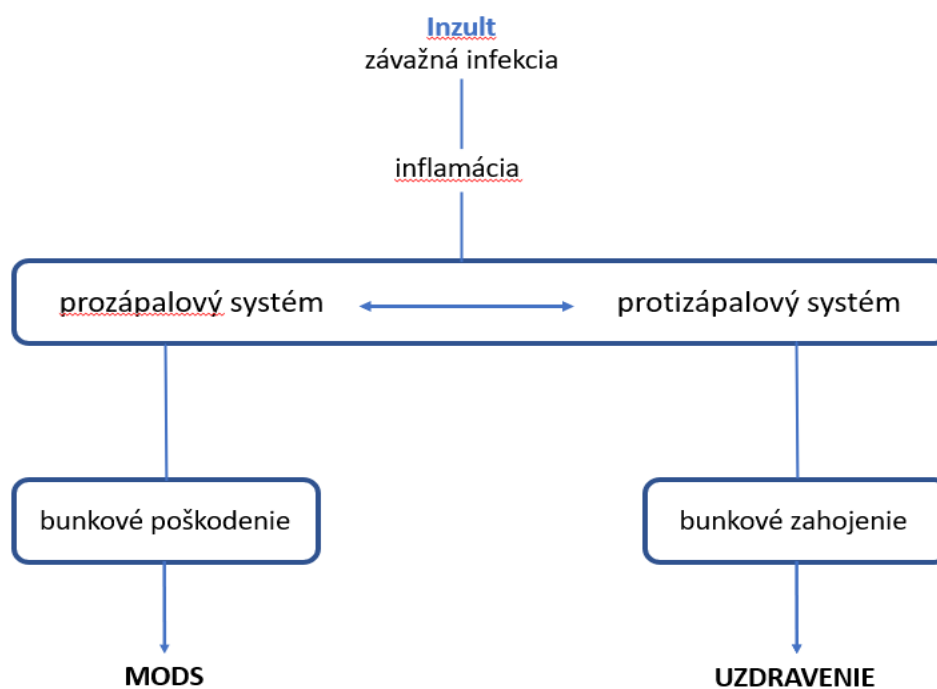
Epidemiológia:

Incidencia: Súčasné celosvetové odhady celkového počtu pacientov so sepsou hovoria o čísle 31,5 milióna ročne v rámci vyspelých krajín (USA, Nemecko, Austrália, Nórsko, Španielsko, Taiwan). Počet hospitalizácií z celkového počtu prijatých pacientov, vo vyseplých krajinách, je na úrovni 6%, na JIS oddeleniach 10-37%. Cena liečby pacientov so sepsou v USA predstavovala v roku 2013 odhadom 24 miliárd dolárov, čo robí zo sepsy najdrahšiu diagnózu.

Úmrtnosť: Celosvetovo umiera na sepsu približne 5,3 milióna pacientov ročne, pričom na nekoronárnych JIS je sepsa najčastejšou príčinou úmrtí. Dáta z roku 2014 ukazujú, že z pacientov prijatých pre diagnózu sepsy zomiera v priemere 15%.

Patogenéza: Rovnováha prozápalových a protizápalových mediátorov reguluje samotný zápalový proces, adhérenciu, chemotaxiu, fagocytózu invadujúcich baktérií, následné bakteriálne zabíjanie a fagocytózu zvyškov poškodených tkanív. Ak sú jednotlivé mediátory v rovnováhe iniciálny infekčný insult je prekonaný a homeostáza nastolená.

K sepse dochádza, keď vyplavenie prozápalových mediátorov, ako reakcia na infekciu, presiahne hranice lokálneho prostredia, čo vedie ku generalizovanej reakcii. Nie je doposiaľ úplne jasné, prečo sa imunitná reakcia, ktorá je vo väčšine prípadov lokalizovaná, rozšíri za hranice lokálneho zápalu. Príčina je najskôr multifaktoriálna a zahŕňa priamy efekt invadujúceho mikroorganizmu, jeho toxické produkty, vyplavenie veľkého množstva prozápalových mediátorov a aktiváciu komplementu. Niektorí jedinci sú navyše geneticky náchylnejší na rozvoj sepsy (obrázok č. 20).



Obrázok 20 Algoritmus rozvoja sepsy

Komponenty bakteriálnej steny (endotoxín, peptidoglykan), bakteriálne toxíny (stafylokokový endotoxín A, toxín syndrómu toxického šoku, pseudomonádový exotoxín A a M proteín hemolytických streptokokov) a veľké množstvá prozápalových cytokínov (TNF α , IL-1) vyplavených do cirkulácie prispievajú k progresii lokálnej infekcie do sepsy. Posledne menované cytokíny spôsobujú horúčku, hypotenziu, leukocytózu, indukciu iných prozápalových cytokínov a aktiváciu koagulácie a fibrinolýzy.

Bunkové poškodenie spolu s uvoľnením prozápalových cytokínov môže progredovať do orgánového zlyhania. Mechanizmus orgánového zlyhania je naviazaný hlavne na zníženú utilizáciu

kyslíka (mitochondriálna dysfunkcia), viac ako samotnú nedostatočnú dodávku kyslíka do tkanív. Žiadny z orgánov nie je uchránený pred týmito následkami sepsy. Uvádzame najzávažnejšie poruchy hlavne na úrovni cirkulácie, pľúc a obličiek.

Hypotenzia zapríčinená vazodilatáciou je najzávažnejším prejavom cirkulačnej poruchy v sepe. Vazoaktívne mediátory, ktoré sú za tento jav zodpovedné sú hlavne oxid dusný (NO) a prostacyklíny (uvoľňované endotelovými bunkami). Na trvaní hypotenzie sa taktiež podieľa aj porušená kompenzačná sekrécia antidiuretického hormónu (vazopresín). Ďalším faktorom, ktorý prispieva k hypotenzii je redistribúcia intravaskulárnej tekutiny, čo je dôsledok zvýšenej endotelovej permeability a zníženého arteriálneho tonusu. Na úrovni endotelu dochádza k dysfunkcii, ktorá je asociovaná s koagulačnými abnormalitami a degradáciou glykokalyx. Takáto aktivácia endotelu vedie v konečnom dôsledku k difúznemu edému tkanív.

Endoteliálne poškodenie pľúcneho riečiska počas sepsy narúša kapilárny prietok a zvyšuje mikrovaskulárnu permeabilitu, čoho dôsledkom je intersticiálny a následne až alveolárny pľúcny edém. Vďaka uvedenému dochádza k ventilačno-prefúznemu nepomeru, ktorý vedie k hypoxii.

Akútny syndróm respiračnej tiesne je konečným vyústením týchto procesov.

Sepsa je často sprevádzaná renálnym zlyhaním. Jedným z mechanizmov, ktorým sepsa a endotoxémia vedú k akútnej tubulárnej nekróze je hypoperfúzia a/alebo hypoxémia. Navyše systémová hypotenzia, renálna vazokonstrikcia, vyplavenie cytokínov taktiež prispievajú k obličkovému poškodeniu.

Klinický obraz: Správne rozpoznať septického pacienta môže byť náročné, keďže klinické príznaky a symptómy sú pri prvotnom vyšetrení často nepšecifické. Manifestácia sepsy je závislá na zdroji infekcie, príčinnom patogéne, type a rozsahu orgánovej dysfunkcie, liečbe a komorbiditách pacienta. Najčastejšie komorbidity pacientov prijatých so sepsou sú chronická obštrukčná bronchopulmonálna choroba, rakovina, HIV, chronické ochorenia pečene, obličiek, diabetes a autoimunitné ochorenia. Častými klinickými príznakmi sú horúčka, tachykardia, tachypnoe a porucha vedomia.

Inkubačná doba: závislá od patogénu.

Diagnostika: Neexistuje zlatý štandard na diagnostiku sepsy. Klinický obraz podporený anamnézou pacienta, fyzikálnym vyšetrením spolu so správne zvolenými laboratórnymi, zobrazovacími a mikrobiologickými vyšetreniami sú mozaikou, ktorá v konečnom dôsledku vedie k správnej diagnóze. Akonáhle stanovíme diagnózu sepsy, je kritickejšie dôležité zistiť zdroj infekcie (tabuľka č. 31) a rozsah orgánového poškodenia. Nižšie uvedieme súbor nástrojov pozostávajúcich z laboratórných, mikrobiologických a zobrazovacích vyšetrení, ktoré sú dôležité na stanovenie diagnózy, odhalenie orgánového zlyhania a identifikáciu etiologického agens. Okrem iného, biomarkery uvoľnené hostiteľským organizmom môžu mať zásadnú diagnostickú hodnotu (rozlíšiť infekčný a neinfekčný proces, odhaliť kauzálny patogén), prognostickú hodnotu (zhodnotenie rizikového profilu a odhad priebehu ochorenia) a teranostickú hodnotu (nápomocné pri výbere a monitoringu liečby).

Tabuľka 31 Diagnostika príčiny sepsy

Diagnostika príčinného patogénu		
N°1	odber hemokultúry 2x	aeróbna, anaeróbna
N°2	akýkoľvek podozrivý materiál	moč, rana, likvor, spútum
N°3	centrálny venózný katéter	1x z CVK; 1x z periférie
včasná identifikácia patogénu = možnosť včasnej deeskalácie ATB		
odber materiálu nesmie oneskoriť včasnú ATB liečbu (max. 45 min.)		

Hematologické a biochemické parametre: Všetci pacienti s predpokladanou sepsou majú mať odobratý krvný obraz, metabolický panel, obličkové, pečňové funkcie a koagulačné parametre.

Klasické **zápalové parametre** nápomocné v diagnostike sepsy zahŕňajú leukocytózu (leukocyty > 12.000/mm³), leukopéniu (leukocyty < 4.000/mm³), nezrelé formy leukocytov (tyčinky > 10%), elevované hodnoty C-reaktívneho proteínu a prokalcitonínu.

Vysoké hodnoty **prokalcitonínu** sú spájané s bakteriálnou infekciou a sepsou. Avšak vďaka relatívne nízkej sensitivite a špecificite (77% resp. 79%) je jeho iniciálna použiteľnosť limitovaná, hlavne v prípade nutnosti odlišiť sepsu od iného neinfekčného kritického ochorenia a rozhodnutí o podaní ATB u pacienta prijatého na JIS s predpokladanou sepsou. Na druhej strane prokalcitonín môže napomôcť pri rozhodovaní sa o dĺžke ATB liečby u kriticky chorých s infekciou. Prokalcitonínom riadené trvanie ATB liečby u pacientov s diagnózou sepsy bolo preukázané ako možné a bezpečné. Napriek vysokému počtu ďalších skúmaných biomarkerov u septických pacientov, žiaden sa aktuálne rutínne nepoužíva v manažmente sepsy. Medzi iné skúmané biomarkery sepsy patria C-reaktívny proteín, LPS viažuci proteín, IL-6, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 (TREM-1), soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR), všetky s nižšou senzitivitou a špecificitou ako prokalcitonín.

Prvou známku akútneho **poškodenia obličiek** je zvýšenie hodnoty kreatinínu bez alebo s akútnou oligúriou (diuréza <0.5 mL/kg/h aspoň 2 hod po adekvátnej tekutinovej resuscitácii). Výrazná hyperbilirubinémia môže naznačovať hepatálnu dysfunkciu. Pravidelný monitoring renálnych a hepatálnych parametrov je nevyhnutný.

Trombocytopénia (< 100x 10⁹) je prítomná u cca 50% pacientov so sepsou. Nízke hodnoty trombocytov môžu naznačovať diseminovanú intravaskulárnu koagulopátiu **DIC**, ktorá je navyše charakterizovaná poruchou koagulácie (napr. INR >1,5), nízkymi hodnotami fibrinogénu a zvýšenými hodnotami makroerov fibrinolýzy (fibrín degradačné produkty alebo D diméry).

Elevácia **laktátu** má viacero dôvodov ako napr. chabú perfúziu tkanív, nízku dodávku kyslíka do tkanív alebo nízku extrakciu kyslíka na ich úrovni. Vysoké hodnoty naznačujú nepriaznivý priebeh ochorenia. Klírens laktátu a jeho zmena v prvých 12 hodinách resuscitácie naznačuje efektívnu liečbu hypoperfúzie/hypoxémie a takáto laktátom-riadená resuscitácia môže prispieť k zníženiu mortality.

Rozbor krvných plynov odhalí metabolickú acidózu s kompenzačnou respiračnou alkalózou. Acidóza a hypoxia sú markermi závažného priebehu. Ostatné laboratórne parametre prítomné u sepsy zahŕňajú hyperglykémiu a nízke hladiny albumínu (kapilárny leak, porucha metabolizmus a nedostatočná nutricia).

Mikrobiologické vyšetrenie: Príčinný patogén vieme identifikovať u 60-65% pacientov so sepsou. Častým dôvodom nízkeho záchytu baktérií je začatie ATB liečby pred odberom biologického materiálu. Navyše identifikácia patogénu kultivačnými metodikami je pomalá, s nízkou sensitivitou. V súčasnosti sa do popredia dostávajú rýchle kultivačne-nezávislé diagnostické metódy, zahŕňajúc matrix-associated laser desorption ionization time-of-flight (MALDI-TOF) hmotnostnú spektrometriu (MS) a polymerázovú reťazovú reakciu (PCR). Umožňujú rýchlu a správnu identifikáciu baktérií a mykóz.

Zobrazovacie metódy: Na rýchle odhalenie zdroja infekcie majú byť promptne uskutočnené zobrazovacie vyšetrenia. Okrem zákľaného roentgenu pľúc (diagnostika pneumónie) je nám nápomocné štandardné CT vyšetrenie na diagnostiku infekcie prínosových dutín, pľúc, pečene, či brucha. Veľký význam z hľadiska rýchlosti, nulovej radiačnej záťaže, dostupnosti a opakovateľnosti (posúdenie dynamiky) má ultrasonografia abdomenu a pľúc.

Liečba: Resuscitácia a celkový manažment musí byť zahájený okamžite. Do hodiny je nutné odobrať laktát. V prípade hodnoty > 2mmol/l je nutná následná kontrola dynamiky laktátu. Odber biologického materiálu na kultiváciu je nutné zrealizovať pred podaním širokospektrálnych antibiotík, behom prvej hodiny.

- 1. Tekutinová resuscitácia a vazopresory:** Tekutinová resuscitácia v čase rozpoznania sepsy má prvoradý význam v liečbe hypotenzie/hypoperfúzie a orgánovej dysfunkcie. Odporúčané je rapídne podanie intravenózných kryštaloidov 30ml/kg v priebehu 3 hodín. Cieľom je dosiahnuť adekvátny perfúzný tlak (MAP > 65 mmHg). V súčasnosti sú tekutinou voľby kryštaloidy (podanie albuminu nezlepšuje mortalitu), naproti tomu škroby sa aktuálne neodporúčajú pre ich škodlivý efekt na obličky a zistenú vyššiu mortalitu pri ich použití (štúdia 6S a VISEP). Ak k úprave hypotenzie touto stratégiou nedôjde, je nevyhnutné začať vazopresorickú podporu s cieľom udržať MAP > 65 mmHg. Liekom voľby je noradrenalin. Ďalšie podávanie intravenózných tekutín sa riadi prehodnocovaním hemodynamického stavu pacienta pomocou klinického vyšetrenia a fyziologických premenných (statické a dynamické prediktory odpovede na záťaž tekutinami). V praxi sa často používa pasívne zodvihnutie dolných končatín s hodnotením zmien krvného tlaku (PLRT), ktoré je možné vykonať aj u spontánne dýchajúcich pacientov. Krv, ktorá sa počas zodvihnutia dolných končatín presunie do srdca je schopná zvýšiť preload ľavého srdca. Výhodou metódy je aj to, že je možné vrátiť jej účinky opätovným návratom pacienta do polosediacej polohy. Preto sa PLRT hovorí aj „reverzibilná autotransfúzia“.
- 2. Antimikrobiálna liečba:** Odporúčané je podanie empirickej širokospektrálnej antimikrobiálnej liečby do 1 hodiny od stanovenia diagnózy sepsy/septického šoku. Neadekvátna (nepokrývajúca príčinný patogén) empirická antimikrobiálna liečba u pacienta so sepsou vedie k zvýšeniu mortality. Preto musí výber iniciálnej antimikrobiálnej liečby vychádzať z predpokladaného zdroja infekcie, miesta kde k nákaze došlo (v komunite alebo v zdravotníckom zariadení), osobnej anamnézy a charakteru lokálnej mikrobiálnej rezistencie. Akonáhle sú k dispozícii kultivačné vyšetrenia, je nutné deeskalovať prvotnú široko spektrálnu antimikrobiálnu liečbu na cieleňú úzkospektrálnu antimikrobiálnu liečbu, čo znižuje výskyt rezistentných patogénov, liekovú toxicitu a cenu liečby. Dĺžka antimikrobiálnej liečby v trvaní 7-10 je vo väčšine prípadov závažných infekcií adekvátna. Dlhšie trvanie antimikrobiálnej liečby je vhodné u pacientov s pomalou klinickou odpoveďou, tam kde nie je možné adekvátne odstrániť fokus infekcie, v prípade bakterémie *Staphylococcus aureus*, pri niektorých mykotických infekciách a u imunokompromitovaných pacientov. Antimikrobiálnu liečbu v zmysle deeskalácie je nutné prehodnocovať každý deň. Meranie prokalcitonínu prispieva k skráteniu trvania antimikrobiálnej liečby u pacientov v sepe. Empirická antimykotická liečba je určená len pre pacientov vo vysoko riziku rozvoja invazívnej kandidózy. U kriticky chorých pacientov bez neutropénie, manažovaných na JIS s kolonizáciou *Candida sp* a multiorgánovým zlyhaním, empirická liečba echinokandínom nevedie k zníženiu mortality v porovnaní s placebo.
- 3. Kortikosteroidy:** Kortikosteroidy patria medzi jedny z najrozporupnejších liekov v manažmente sepsy. V literatúre je možné nájsť nespočetné množstvo štúdií pre aj proti ich použitiu u pacientov so sepsou/septickým šokom. Vlastnosti, pre ktoré sa využívajú sú ich protizápalové a vazoaktívne účinky. V súčasnosti sa odporúča použitie nízkej dávky kortikosteroidov (hydrokortizón 200mg/deň) u pacientov s trvajúcou hypotenziou napriek tekutinovej resuscitácii a liečbe vazopresormi.
- 4. Ošetrovanie zdroja infekcie:** Ošetrovanie zdroja na definitívnu elimináciu drénovateľného fokusu by malo byť uskutočnené čo najskôr, keďže nedrénované ložiská nie sú dostatočne liečiteľné samotnými antibiotikami. Ako príklad je možné uviesť napr. intravaskulárne katétre, abscesy, perkutánnu nefrostómiu, infekcie mäkkých tkanív, cholecystitídu, empyém, nutnosť kolektómie pri fulminantnej klostridiovej infekcii atď. Optimálne časový rámec kontroly zdroja infekcie je do 6-12 hodín po stanovení diagnózy.
- 5. Následná starostlivosť:** Pacienti, u ktorých dosiahneme adekvátnu odpoveď na iniciálnu tekutinovú resuscitáciu (sú splnené klinické a laboratórne ciele) redukuje sa objem tekutín, znižujeme dávky vazopresorov. Bolo zistené, že pokračujúce podávanie intravenózných tekutín u

pacientov, ktorí už neodpovedajú na záťaž tekutinami, môže byť nebezpečné. Monitoring je nevyhnutý, keďže u pacientov so sepsou môže dôjsť k rozvoju kardiogénneho (myokardiálna supresia v sespe) a/alebo nekardiogénneho pľúcneho edému (napr. ARDS).

Prevenia: Prevencia sepsy a septického šoku sa zakladá na znižovaní rizík vzniku infekcie. Jedna z najdôležitejších intervencií u pacientov vo zvýšenom riziku, je očkovanie voči kapsulárnym patogénom *Haemophilus influenzae* a *Streptococcus pneumoniae*. Asplenickí pacienti a osoby žijúce s nimi v spoločnej domácnosti, by mali byť zaočkovaní aj voči *Neisseria meningitidis*. Incidenciu katérových infekcií krvného prúdu je možné znížiť zabezpečením adekvátnych sterilných podmienok pri inzercii katétra a následného ošetrovania chlorhexidínovým krytím miesta zavedenia. Prípadoom ventilátorovej pneumónie je možné predchádzať správnym polohovaním pacienta (prevencia aspiračnej pneumónie) v 45° uhle.

Celková všeobecná bariérová ošetrovacia technika má byť základným pilierom v prevencii.

Sumár

- Sepsa je definovaná ako život ohrozujúca orgánová dysfunkcia zapríčinená dysregulovanou odpoveďou organizmu na infekciu
- qSOFA pomáha odhaliť orgánové zlyhanie a sepsu
- Orgánová dysfunkcia je definované ako akútna zmena celkového qSOFA skóre o 2 a viac bodov
- Sepsa vzniká keď sa imunitná odpoveď hostiteľa stane generalizovanou a zapríčini nerovnováhu procesov zapojených v koagulačnej kaskáde, endoteliálnom poškodení, tkanívovej ischémii, bunkovom poškodení a apoptóze
- Rýchlosť zahájenia liečby v sespe je kritická vzhľadom na jej vysokú mortalitu.
- V prvej hodine je potrebné odobrať kultivácie, laktát, začať tekutinovú resuscitáciu s rýchlym podaním kryštaloidov (30ml/kg) a podať vhodné antibiotiká.
- Ak u pacienta pretrváva hypotenzia po tekutinovej resuscitácii je nutné začať s liečbou vazopresormi a udržiavať stredný arteriálny tlak nad 65 mmHg

12. Vybrané exantémové ochorenia

MUDr. Ivana Hockicková PhD., prof. MUDr. Pavol Kristian, PhD.

Úvod: Mnohé infekčné ochorenia sú často sprevádzané exantémom. Vyrážka (exantém) môže byť hlavným alebo sprievodným príznakom ochorenia. Predstavujú pomerne širokú škálu ochorení od veľmi miernych až po ťažké aj život ohrozujúce stavy v závislosti od vyvolávateľa, ako aj stavu imunity hostiteľa. Exantémové ochorenia vyvolávajú predovšetkým baktérie a vírusy, veľmi vzácne aj niektoré huby a parazity. Mnoho typických exantémových ochorení sa v súčasnosti vyskytuje len veľmi sporadicky vďaka očkovaniu. V minulosti sa pre ich častý výskyt a nápadné prejavy vytvorila klasifikácia podľa čísel. Prvá choroba boli osýpky, druhá šarlach, tretia choroba bola rubeola, štvrtá rubeola scarlatinosa, piata choroba erythema infectiosum a šiesta choroba exantema subitum. Neskôr sa dokázalo, že štvrtá choroba neexistuje, ale označenie piata a šiesta choroba sa zachovalo a používa sa aj v súčasnosti.

Základné pojmy: Pri každom exantéme je potrebné popísať: lokalizáciu, veľkosť, tvar, farbu, povrch, ohraničenie a okolie.

Raš – krátkotrvajúca vyrážka na začiatku febrilných ochorení. Jeho príčinou je aktivácia vegetatívnych nervových centier.

Eflorescencia – drobné zápalové ložisko na koži. Rozdeľujeme ich na primárne a sekundárne.

a) primárne eflorescencie:

makula (škvrna) – malá sfarbená eflorescencia v úrovni kože

papula (pupenec) – malá sfarbená eflorescencia nad úroveň kože do veľkosti 1cm

tuber (hrbolec) – papula väčšia ako 1cm

vezikula – malý pľuzgierik (<5mm) obsahujúci číru tekutinu

bula – veľké pľuzgiere naplnené čírou tekutinou

pustula – malý pľuzgierik obsahujúci hnis

b) sekundárne eflorescencie:

squama (šupina) – tenká doštička odlupujúca sa z rohoviny kože

chrasta (krusta) – zaschnutý výpotok (žltá farba – zaschnutá vezikulózna tekutina, žltozelená – zaschnutý hnis, hnedočierna – zaschnutá krv)

eschara (príškvar) – vzniká odumretím kože, zanecháva po sebe vred a hojí sa jazvou

ragáda (puklina) – štrbinovité porušenie integrity kože

vred (ulcus) – hlboký defekt kože, vždy zasahuje korium alebo ešte hlbšie

Exantém – nahromadenie eflorescencií na koži. Vzniká hematogenným rozsevom látky (mikroorganizmus, antigén, potraviná, liek...), ktorá vyvoláva lokálnu zápalovú reakciu. Väčšinou sú akútne, rozsiahle, postihujú veľkú časť kože a nie sú súvislé.

Erytém – súvislé začervenanie kože, spôsobené hyperémiou. Po zatlačení vybledne.

Enantém – obdobne ako pri exantéme, ide o nahromadenie eflorescencií, ale na slizniciach, napr. v dutine ústnej, genitálna sliznica a pod.

Petechia – malé (1-2mm) krvácanie do kože, nebledne po zatlačení.

Ekchymóza – väčšie (4-10mm) krvácanie vo vnútri kože.

Purpura – početné petechie a ekchymózy.

Rozdelenie exantémov:

a) makulopapulózny exantém – tvoria ho makuly aj papuly rôznej veľkosti

- skarlatiniformné (eflorescencie do veľkosti 1mm): šarlach, exantém pri syndróme toxického šoku, niektoré exantémy vyvolané vírusmi ECHO a Cocksackie

- rubeoliformné (eflorescencie veľkosti 1-3mm): rubeola, HHV 6 a 7

- morbiliformné (eflorescencie veľkosti 3-5mm): osýpky, 2.štádium syfilisu, primoinfekcia HIV, mykoplazmy, ľudský parvovírus B19
- b) **vezikulopapulózne / vezikulokrustózne** – tvoria ho vezikuly, papuly, ktoré zasychajú do krúst: herpes simplex 1 a 2, varicella zoster vírus, vakcína vírus, variolla, niektoré exantémy vyvolané vírusmi ECHO a Cocksackie, napr. choroba ruka-noha-ústa
- c) **hemoragické** – tvoria sa petéchie, súfúzie alebo ekchymózy: meningokoková sepsa, infekčná endokarditída, rickettsiázy
- d) **papulózne**: vírus moluscum contagiosum, HPV vírusy, CMV

12.1 Osýpky

Úvod: Osýpky (morbilli) sú akútne febrilné ochorenie s postihnutím horných dýchacích ciest a makulopapulóznym exantémom.

Etiológia: Vyvolávateľom je vírus osýpok (*Morbillivirus*) patriaci do čeľade *Paramyxoviridae*. Sú to pomerne veľké RNA vírusy. V obale vírusu sa nachádzajú dva glykoproteíny – **fúzny proteín** (zabezpečuje fúziu membrán hostiteľskej a vírusovej bunky) a **vírusový proteín** (zabezpečuje naviazanie vírusu na povrch bunky). Vírus osýpok má len jeden sérotyp.

Epidemiológia: Ochorenie je rozšírené po celom svete, pričom spôsobuje v neočkovanej populácii epidémie. Typicky infikuje deti, pričom po prekonaní pretrváva doživotná imunita. Pred érou očkovania sa celosvetovo vyskytovalo 30-40 miliónov prípadov ročne, s úmrtnosťou cca 1 milión nakazených, predovšetkým v Afrike a v Ázii. V minulosti sme na Slovensku evidovali tisíce prípadov ročne. V roku 1969 bolo zavedené povinné očkovanie. V súčasnosti sa vďaka očkovaniu v rozvinutých krajinách, vrátane Slovenskej republiky, zredukoval výskyt osýpok na minimum. Väčšinou sa jedná o importované nákazy. Takto tomu bolo aj v roku 2018, kedy sme zaznamenali pomerne veľkú epidémiu v okrese Michalovce. Ochorenie sa začalo šíriť z obce Drahnov, zdrojom nákazy bolo 5 osôb, ktoré sa nakazili v Anglicku a neabsolvovali očkovanie v detskom veku. Následne bolo hlásených 428 prípadov, pričom najväčšia chorobnosť bola vo veku 0-19 rokov. V rámci protiepidemických opatrení bolo podaných 6 265 vakcín. Ochorenie sa však rozšírilo aj v rámci Košického a Prešovského kraja, celkovo sme zaznamenali cez 600 prípadov. Táto epidémia odhalila tzv. „vakcinačné diery“, t.j. skupiny populácie v ktorých klesla miera očkovanosti.

Ochorenie sa teda šíri z človeka na človeka kvapôčkovou infekciou. Je to vysoko kontagiózne ochorenie, pričom osýpky patria ku najinfekčnejším vírusom vôbec. Infikovaný je nákazlivý od prvého štádia až po 5.deň od výsevu. Vstupnou bránou je respiračný trakt a spojivky.

Patogenéza: Vírus primárne infikuje dendritické bunky a lymfocyty. Následne sa šíri lymfatickým systémom a krvou a spôsobuje infekciu v horných dýchacích cestách, spojivkách, CNS. Exantém je spôsobený aktiváciou T pomocných lymfocytov uvoľňovaním IL-2 a INF α . Tieto útočia na vírusy, ktoré sa nachádzajú v endotele kapilár. V rámci imunitnej odpovede sa aktivujú aj NK bunky, pričom bunkami sprostredkovaná imunita je zodpovedná za väčšinu symptómov. Prekonanie chráni človeka doživotne.

Inkubačná doba: 7-13 dní.

Klinický obraz: Priebeh ochorenia môžeme rozdeliť do 2 štádií. Prvé štádium sa nazýva **katarálne štádium**. Objavuje sa vysoká horúčka (nezriedka cez 39°C), konjunktivitída, kašeľ, nádcha. V tomto období je nakazený vysokoinfekčný a celkovo pôsobí veľmi choro. Na slizniciach sa objavujú tzv. **Koplikove škvrnky**. Sú to drobné epiteliálne nekrózy (1-2mm) belavej farby, ktoré môžeme pozorovať na bukálnej sliznici dutiny ústnej, ale môžu sa objaviť aj na spojivkách, vo vagíne a pod. Po objavení sa Koplikových škvŕn ochorenie postupne prechádza do druhého štádia – **exantémové**. V deň objavenia

sa exantému je prítomná najvyššia horúčka (39-41°C), na tele sa objavuje veľkoškvrnitý **makulopapulózny exantém** (obrázok č.21). Prvé eflorescencie môžeme pozorovať za ušami a na záhlaví, následne sa šíria na krk, tvár, hrudník, brucho a končatiny. Šíri sa teda kraniokaudálnym smerom. Exantém je prítomný 2-3 dni, postupne bledne a mizne v opačnom poradí. Ak nenastanú komplikácie, človek sa postupne uzdravuje.

Najzávažnejšie **komplikácie** sú **primárna morbilová pneumónia** a **primárna osýpková meningoencefalitída**, ktoré sa vyskytujú najmä u imunokompromitovaných osôb a podvýživných osôb. Mortalita týchto ochorení je veľmi vysoká, cca 20%. Oveľa častejšie sa osýpky komplikujú **bakteriálnymi superinfekciami** (sekundárna bakteriálna pneumónia, otitída, brochiolitída).

Subakútna sklerotizujúca panencefalitída (SSPE) je mimoriadne závažný, neskoro sa prejavujúci následok osýpok, 6-15 rokov od prekonania akútneho ochorenia. V mozgu môže pretrvávať zmutovaný vírus, ktorý sa správa ako tzv. „pomalý vírus“. Postupne sa replikuje a šíri sa z bunky do bunky. Dochádza k zmene osobnosti, správania sa, poruchám pamäte, rozvíja sa motorická dysfunkcia, myoklonické záchvaty a slepota.



Obrázok 21 Exantém pri osýpkach

Diagnostika: Vzhľadom na nízky výskyt osýpok na našom území, je potrebné pri podozrení odobrať cestovateľskú a očkovaciu anamnézu. V laboratórnom obraze bude prítomná leukopénia, relatívna lymfocytóza, mierne zvýšené zápalové parametre. V priamej diagnostike môžeme realizovať PCR test, kde sa snažíme zachytiť RNA vírusu z výteru z nosohltanu, alebo môžeme detekovať RNA vírusu v moči. Najčastejšie využívaná v praxi je sérologická diagnostika a to potvrdením IgM protilátok v akútnej fáze ochorenia ELISA testom. Je však potrebné odobrať párovú vzorku o 14 dní, kde by sme mali pozorovať 4-násobný vzostup titra protilátok. O prekonaní ochorenia svedčí tvorba IgG protilátok proti osýpkam.

Liečba: Kauzálnu liečbu nemáme k dispozícii. Pacientovi podávame len symptomatickú a podpornú liečbu. Dôležité je tlmieť horúčky nad 38,5°C, zabezpečiť dostatočnú hydratáciu a oddych na lôžku. V prípade rozvoja primárnej pneumónie alebo meningoencefalitídy sa môžu podávať kortikoidy. Antibiotickú liečbu nasadzujeme len v prípade potvrdenej bakteriálnej superinfekcie, nikdy nepodávame antibiotiká pri osýpkach preventívne.

Prevenia: Najúčinnnejšou prevenciou je očkovanie. Používa sa kombinovaná vakcína **MMR** (morbilli-mumps-rubeola). Vakcína obsahuje atenuovaný (živý, oslabený) kmeň vírusu osýpok rozmnožený na bunkách kuracieho embrya a navodzuje tvorbu špecifických protilátok. Prvá dávka sa podáva medzi 15.-18.mesiacom života dieťaťa, preočkovanie je v 11.roku života. V Slovenskej republike je súčasťou povinného očkovania. V čase epidémie sa pristupuje aj k preočkovaniu dospelaj populácie v riziku. Vzhľadom na to, že sa jedná o živú vakcínu, nesmie byť podaná gravidným ženám, zároveň jeden mesiac po očkovaní je odporúčane zabrániť možnému počatiu. Vakcína je kontraindikovaná u ľudí so závažnou humorálnou alebo celulárnou imunodeficienciou. Aby sme zabránili šíreniu infekcie, je potrebná preočkovanosť 94,5% populácie. Takto dosiahneme kolektívnu imunitu a chránime aj deti a dospelých, ktorí nemôžu byť očkovaní.

12.2 Ružienka

Úvod: Ružienka (rubeola) je infekčné ochorenie, ktoré u inak zdravých jedincov vyvoláva len mierne ochorenie s exantémom. Ak však dôjde ku infekcii gravidnej ženy počas prvého trimestra, vírus prechádza placentou a spôsobuje veľmi ťažké poškodenie plodu. Ide o jeden z najteratogénnejších vírusov vôbec. Syndróm vrodenej rubeoly prvýkrát popísal oftalmológ Sir Norman McAlister Gregg, ktorý si všimol zvýšený výskyt vrodenej karakty u detí matiek, ktoré prekonali v tehotenstve rubeolu. V 60-tych rokoch 20.storočia prebehla v Európe rozsiahla epidémia rubeoly, čo malo za následok vysokú incidenciu vrodenej rubeoly, a to bolo aj motiváciou k vývoju vakcíny. Očkovať sa na Slovensku začalo v roku 1982, celoplošné očkovanie bolo zavedené v roku 1985.

Etiológia: Vyvolávateľom ochorenia je obalený RNA vírus z čeľade *Togaviridae*.

Epidemiológia: Vírus sa vyskytuje celosvetovo, najmä v krajinách s nízkou preočkovanosťou. Je to typické detské ochorenie, najčastejšie u detí predškolského a školského veku. Má typickú sezonalitu, najviac prípadov na severnej pologuli je v zimnom období roka. V súčasnosti najvyšší výskyt je v juhovýchodnej Ázii a Afrike. Pred zavedením očkovania bola chorobnosť na rubeolu v Slovenskej republike 200-500 prípadov na 100 000 obyvateľov. Vďaka očkovaniu sa na území Slovenska dnes takmer nevyskytuje. Posledné dva prípady boli hlásené v roku 2007 u neočkovaných detí. Jediným hostiteľom je človek. Ochorenie sa prenáša ako respiračná nákaza, teda kvapôčkovou infekciou. Zdrojom infekcie je teda infikovaný človek od konca inkubačnej doby až po vznik exantému (najinfekčnejší je nakazený počas prvých 4 dní od objavenia sa príznakov). Vírus má počas gravidity schopnosť prechádzať placentou a spôsobovať infekciu plodu. Zdrojom infekcie teda môže byť aj dieťa s vrodenu rubeolou, ktoré vylučuje vírus dlhodobo a masívne.

Inkubačná doba: 14-21 dní.

Patogenéza: Vírus rubeoly primárne infikuje horné dýchacie cesty a následne sa šíri lymfatickými uzlinami do celého organizmu. Na prítomnosť vírusu reaguje imunitný systém a bunkami sprostredkovaná imunita je rozhodujúca pre elimináciu vírusu. Po prekonaní vzniká doživotná imunita, pričom takto vytvorené protilátky chránia aj plod počas gravidity. Ak však matka nemá protilátky (po prekonaní alebo po očkovaní), vírus sa masívne množí v placente, následne krvou prestupuje na plod a množí sa vo väčšine tkanív plodu. V bunkách spôsobuje poškodenie chromozómov, čo má za následok buď smrť plodu alebo ťažké vrodené anomálie, teda vírus rubeoly má priamy teratogénny efekt.

Klinický obraz: Ochorenie prebieha dvojfázovo. Prvá fáza **prodromálna (katarálna)**, ktorá je mierna a trvá krátko (2-4dni). Prejavuje sa únavou, nechutenstvom, mierne zvýšenými teplotami, bolesťami hlavy a miernou nádchou. Postupne prechádza do druhej fázy – **exantémová. Rubeoliformný exantém je makulopapulózny, stredne škvrnitý.** Začína sa na tvári, šíri sa retroaurikulárne, následne sa objavuje na krku a na trupe. Na končatinách je veľmi diskretný. V úvode ochorenia sú prítomné aj drobné petechie na mäkkom podnebí ústnej dutiny – **Forschheimerov príznak.** Typické pri rubeole je zväčšenie **okcipitálnych, retroaurikulárnych a krčných lymfatických uzlín.** Ochorenie postupne odznieva a človek sa úplne uzdraví. U malej časti pacientov sa môže rubeola komplikovať prejavmi trombocytopenickej purpury, miernym poškodením pečene alebo vírusovou encefalitídou.

Kongenitálny rubeolový syndróm: Ak dôjde k nákaze gravidnej ženy v prvom trimestri, poškodenie plodu je často veľmi rozsiahle a dochádza k spontánnemu potratu. Všeobecne platí, čím skoršie štádium gravidity, tým rozsiahlejšie poškodenie. Ak plod prežije, rodí sa s tzv. **vrodenu rubeolou – Greggov syndróm (kongenitálny rubeolový syndróm):** hluchota, vrodené chyby srdca, katarakta, mentálna retardácia, anomálie zubov, na koži je prítomná purpura. V prípade potvrdenia akútnej infekcie počas gravidity a potvrdených anomáliach plodu je žene odporúčané ukončenie gravidity.

Diagnostika: V krvnom obraze bude prítomná mierna leukopénia a trombocytopenia a plazmocytóza, v biochemickom rozbere môže byť mierne elevovaná aktivita hepatálnych enzýmov a mierne zvýšené zápalové parametre. Na potvrdenie akútnej infekcie používame dôkaz špecifických protilátok v triede IgM. Tvorba IgG protilátok svedčí o prekonaní infekcii alebo stave po očkovaní. Priama diagnostika – PCR je v bežných podmienkach nedostupná, pretože vírus je značne citlivý na transport a okolitú teplotu.

Liečba: Kauzálnu liečbu nemáme k dispozícii, podávame len symptomatickú liečbu. Keďže samotné ochorenie je pomerne mierne, vo väčšine prípadov je postačujúce tlmenie zvýšenej teploty, kľud na lôžku a dostatok tekutín. V prípade rozvoja komplikácii – trombocytopenická purpura alebo encefalitída, podávame kortikoidy. Ak dôjde u neimunizovanej gravidnej ženy ku kontaktu s nakazeným s rubeolou, môžeme jej podať imunoglobulíny. V prípade potvrdenia infekcie a poškodenia plodu, je žene odporúčané ukončenie tehotenstva, ale je len na jej rozhodnutí, či k tomu pristúpi.

Prevencia: Najdôležitejšou prevenciou je očkovanie. Jeho základným cieľom je prevencia vzniku vrodenej rubeoly. Používa sa kombinovaná vakcína **MMR** (morbilli-mumps-rubeola). Vakcína obsahuje atenuovaný (živý, oslabený) kmeň vírusu rubeoly rozmnožený na ľudských pľúcnych bunkách a navodzuje tvorbu špecifických protilátok. Prvá dávka sa podáva medzi 15.-18. mesiacom života dieťaťa, preočkovanie je v 11. roku života. V Slovenskej republike je súčasťou povinného očkovania. Vzhľadom na to, že sa jedná o živú vakcínu, nesmie byť podaná gravidným ženám, zároveň jeden mesiac po očkovaní je odporúčané zabrániť možnému počatiu. Vakcína je kontraindikovaná u ľudí so závažnou humorálnou alebo celulárnou imunodeficienciou. Na udržanie stavu eliminácie rubeoly je nevyhnutné udržať vysokú mieru zaočkovanosti (>95% populácie).

12.3 Exantémy pri ochoreniach spôsobené Herpes simplex 1 a 2

Úvod: Herpes simplex vírus 1 a 2 (HSV 1 - orálny, HSV 2 - genitálny) patria medzi najrozšírenejšie vírusy vôbec. Odhaduje sa, že viac ako 90% populácie sa za svoj život stretlo s aspoň jedným herpetickým vírusom. U väčšiny infikovaných vírus pretrváva v organizme v latentnej asymptomatickej forme do konca života. Vplyvom rôznych faktorov, najmä pri oslabení imunitného systému, sa môžu tieto vírusy reaktivovať v podobe klinicky manifestnej infekcie.

Etiológia: Herpes simplex vírus je DNA vírus, ktorý sa vyskytuje v dvoch biologicky a antigénne rozdielnych typoch: HSV 1 a 2. Patria do podčeláde *Alphaherpesvirinae*. Typický je pre nich krátky cyklus replikácie, perzistencia v nervovom tkanive a šírenie pozdĺž periférnych nervov. Klinicky sa manifestujú výsevom na koži.

Epidemiológia: Infekcie vyvolané HSV 1 a 2 sú celosvetovo veľmi rozšírené. Prevalencia protilátok kolíše v závislosti od socioekonomického statusu, počtu sexuálnych partnerov a podobne. V našej populácii v skupine ľudí viac ako 50 ročných je prevalencia protilátok okolo 90% pre HSV 1 a okolo 13% pre HSV 2. K prenosu infekcie je potrebný úzky kontakt. HSV 1 sa najčastejšie prenáša kontaktom so slinami, tekutinou z kožných lézií napr. pri bozkávaní, zdieľaní spoločných pohárov, fliaš. HSV 2 sa prenáša predovšetkým nechráneným sexuálnym stykom. Môže sa však preniesť aj vertikálne, z matky na dieťa počas pôrodu.

Inkubačná doba: 2-12 dní (priemerne 4 dni).

Patogenéza: Po vstupe do organizmu sa vírus replikuje v mieste infekcie. Následne sa šíri pozdĺž axónu do dorzálnych ganglií. V gangliách sa už nereplikuje, zostáva vo fáze latencie. V tejto fáze je necitlivý na antivirotiká a nedá sa odstrániť z organizmu. Pri reaktivácii po oslabení imunitného systému (únava, menštruácia, intenzívne slnenie, stres, iná infekcia, chemoterapia...) dochádza k šíreniu cez periférne nervy.

Klinický obraz: Klinická manifestácia závisí od miesta vstupu vírusu do organizmu, imunologického stavu, veku a typu vírusu.

Primoinfekcia HSV 1 prebehne inaparentne, alebo sa prejaví ako **herpetická gingivostomatitída**. Bolestivé vezikuly naplnené čírou tekutinou sa objavujú okolo úst, na perách, ale aj ako početné ulcerácie v ústnej dutine. Ochorenie sprevádzajú horúčky, únava, chorý môže pociťovať aj bolesti svalov a kĺbov. U malých detí je nevyhnutná aj hospitalizácia pre dehydratáciu, keďže pre výraznú bolestivosť dieťa odmieta prijímať tekutiny a potravu. **Reaktivácia HSV 1** sa prejaví najčastejšie ako **labiálny opar** (herpes labialis, obrázok č.22). Dochádza k výsevu vezikúl v oblasti pery, výnimočne aj na brade, nose, prípadne inde na tvári. Výsev väčšinou už prebieha bez celkových príznakov. Prechodne môžu byť zväčšené príslušné regionálne lymfatické uzliny. Vezikuly postupne zasychajú a pokrývajú sa krustami. Ak je vstupnou bránou HSV 1 koža, napr. po poranení, vzniká na koži **herpetické panarícium (herpes gladiatorum)**. Ďalším prejavom môže byť **eczema herpeticarum**, ak sa herpesom infikuje už existujúci ekzém. HSV 1 môže spôsobiť aj infekciu očí (keratokonjunktivitída, chorioretinitída), ktoré môže sprevádzať aj vezikulárny výsev okolo očí. Opakované infekcie môžu aj natrvalo poškodiť zrak.



Obrázok 22 Herpes labialis

Primoinfekcia HSV 2 ako aj **reaktivácia HSV 2** sa manifestuje v podobe **genitálneho herpesu** (herpes genitalis). V závislosti od miesta pomnoženia to môže byť: herpes genitalis (vagína, penis), herpes analis (análny otvor), herpes perianalis (koža okolo análneho otvoru). Na koži vzniká bolestivý vezikulárny výsev a je sprevádzaný aj celkovými príznakmi (zvýšená teplota, únava, malátnosť, nechutenstvo) a regionálnou lymfadenopatiou. Na slizniciach vagíny, penisu a análneho otvoru sa tvoria bolestivé ulcerácie.

HSV 1 a 2 môžu spôsobiť aj infekciu novorodencov a ťažkú meningoencefalitídu (viď kapitola o neuroinfekciách).

Diagnostika: Klinická manifestácia je značne typická, preto v bežnej praxi nie je potrebné mikrobiologické vyšetrenie. Z priamych metód môžeme použiť stanovenie vírusu PCR metódou, najčastejšie sa využíva pri neuroinfekciách, kedy vyšetrujeme likvor. Vírus metódou PCR môžeme zachytiť aj v kožných alebo slizničných léziách. Z nepriamych metód využívame stanovenie špecifických protilátok metódou ELISA. Stanovujú sa protilátky triedy IgM a IgG, pričom sa nedá rozlíšiť či sú to protilátky proti HSV 1 alebo HSV 2, keďže oba typy sú antigénovo veľmi podobné.

Liečba: Liekom prvej voľby je antivirotikum **acyklovir**. Alternatívne režimy zahŕňajú valacyklovir alebo famcyklovir. Herpetickú gingivostomatitídu preliečujeme antivirotikami len v prípade ťažkých priebehov. Herpes labialis sa vo všeobecnosti nelieči celkovými antivirotikami, postačujúce sú lokálne masti s obsahom acykloviru. V prípade častých recidív herpes labialis (niekoľkokrát ročne) už je vhodné preliečenie celkovými antivirotikami jednorázovo, avšak je potrebné doplniť aj imunologické vyšetrenie. Herpes genitalis je potrebné preliečiť celkovými antivirotikami vždy. V prípade chronicky imunokompromitovaných osôb, ak sa u nich objavujú časté reaktivácie počas roka (> 9 krát), sa antivirotiká môžu podávať aj dlhodobo v malých dávkach ako prevencia výsevov.

Prevencia: Vakcinácia nie je k dispozícii. Prevenciou najmä pri HVS 2 je praktizovanie bezpečného sexuálneho styku.

12.4 Ovčie kiahne a pásový opar

Úvod: Ovčie kiahne (varicela) sú typické detské vysokonákazlivé ochorenie, ktoré sa prejavuje celkovými príznakmi a celotelovým exantémom. Väčšina populácie ochorenie prekoná v detskom veku, ale primoinfekciu môžeme pozorovať výnimočne aj v dospelosti. Keďže ochorenie spôsobuje herpetický vírus 3 – varicela-zoster vírus, po primoinfekcii vírus latentne perzistuje v našom organizme a môže sa reaktivovať v podobe **pásového oparu (herpes zoster)**.

Etiológia: Varicela-zoster vírus (VZV) je DNA vírus, ktorý patrí do podčeláde *Alphaherpesvirinae* spolu s HSV 1 a 2.

Epidemiológia: Ochorenie je rozšírené celosvetovo. Na Slovensku ročne ochorenie približne 20 tisíc detí, v dospelosti sú primoinfekcie vzácnejšie. Vo všeobecnosti je varicela najčastejšie exantémové infekčné ochorenie vôbec. Typické sú lokálne epidémie v detských kolektívach, najmä predškolského a školského veku. K infekcii dochádza po kontakte s chorou osobou, teda zdrojom infekcie je človek. Nakaziť sa môžeme po kontakte s infekčnými kožnými léziami alebo vdýchnutím aerosólu, ktorý obsahuje vírusové častice.

Patogenéza: Po vniknutí do organizmu sa VZV množí na sliznici dýchacích ciest, následne sa šíri lymfatickými a krvnými cestami, vzniká prvá asymptomatická virémia. Následne preniká do parenchymatóznych orgánov a množí sa aj v bunkách retikuloendotelového systému. Opäť je vylučovaný do krvi a lymfatických ciev, dochádza k sekundárnej virémii, ktorá sa už manifestuje v podobne kožných lézií. Po prebehnutí primoinfekcie vstupuje do senzitivných ganglií, kde sa už aktívne nereplikuje a prežíva v podobe latentnej perzistencie. Pri vhodných podmienkach (oslabenie imunitného systému) sa reaktivuje, šíri sa unilaterálne pozdĺž periférneho nervu a spôsobí kožný výsev – pásový opar.

Inkubačná doba: 14-21 dní

Klinický obraz: Ovčie kiahne sa začínajú prodromálnymi príznakmi ako horúčka, zimnica, slabosť, podráždenosť, bolesti hlavy a výnimočne aj miernou hnačkou. Následne za 3-4 dni dochádza k **vezikulokrustóznemu výsevu** – na koži sa objavujú papuly, ktoré sa menia na vezikuly, následne pustuly a zasychajú krustou. Typické pre ovčie kiahne je, že k novým výsevom dochádza v niekoľkých vlnách, preto na koži môžeme pozorovať rôzne štádia kožných eflorescencií naraz (obrázok č.23). Exantémové štádium trvá asi 7 dní. Exantém môže byť mierny (zopár vyrážok) alebo veľmi masívny (pokrýva takmer celé telo). Je svrbivý, pri ťažkom priebehu môže byť aj bolestivý. Typicky je lokalizovaný na tvári, vo vlasatej časti hlavy, na trupe a na končatinách, pričom vynecháva dlane a plosky nôh. Na slizniciach ústnej dutiny a genitálu sa môžu tiež tvoriť vezikuly, ktoré praskajú do bolestivých vriedkov. Pri nekomplikovanom priebehu dochádza k postupnému zahojeniu kožných lézií, poklesu teplôt a nakazený sa postupne uzdravuje. Ak primoinfekcia prebehne u adolescentov a dospelých, väčšinou má ťažší priebeh s rozsiahlejším výsevom a vysokými horúčkami.



Obrázok 23 Exantém pri ovčích kiahňach

U detí je väčšinou priebeh nekomplikovaný. Niektoré deti si vyžadujú hospitalizáciu z dôvodu dehydratácie pri vysokých horúčkach, alebo pri impetiginizácii vyrážok, keď si škrabaním zanesú bakteriálnu infekciu do kožných lézií. U dospelých, alebo u **imunokompromitovaných jedincov** sa môžu ovčie kiahne komplikovať v podobe primárnej varicelovej pneumónie, sekundárnej bakteriálnej superinfekcie, cerebelitídou alebo inými encefalopathiami.

Ak dôjde k primoinfekcii VZV u **gravidnej ženy**, je vážne ohrozený plod, pretože vírus prechádza transplacentárne. Varicela je u gravidných takmer vždy symptomatická a máva závažnejší priebeh, u cca 20% gravidných žien vzniká vírusová pneumónia. V prvom trimestri môže dôjsť k **syndrómu kongenitálnej varicely** s vývojovými chybami končatín, CNS a jazvami na koži dieťaťa. Pri infekcii v 2.-3. trimestri sa dieťa rodí zdravé, ojedinele môže dojsť k rastovej retardácii alebo kožným jazvám. Najzávažnejšie je, ak dôjde k infekcii matky 5 dni pred pôrodom až 2 dni po pôrode, u novorodenca sa môže rozvinúť **diseminovaná varicela** s 30% mortalitou.

Pásový opar (herpes zoster) je reaktivácia VZV. Kožné eflorescencie vyzerajú ako pri ovčích kiahňach, líšia sa len lokalizáciou. K šíreniu vírusu dochádza pozdĺž jedného alebo výnimočne viacerých periférnych nervov, výsev je **unilaterálny** a dodržiava hranice jedného **dermatómu** (časť kože inervovaná príslušným periférnym nervom). Vo väčšine prípadov (cca 50%) je výsev prítomný v hrudnej alebo bedrovej časti trupu. Druhou lokalizáciou je šírenie pozdĺž n.trigeminus alebo n.facialis, kedy dochádza k výsevu na tvári, postihnuté môže byť aj oko v podobe keratokonjunktivitídy (obrázok č.24). Výsev môže byť sprevádzaný neuralgiami, ktoré sa môžu objavovať aj skôr ako samotný výsev. Bolesti môžu byť aj veľmi intenzívne. Po prekonaní herpes zoster môžu bolesti pretrvávať v podobe postherpetickej neuralgie. Recidívy herpes zoster sú vzácne, môžeme ich pozorovať u imunokompromitovaných jedincov. Zároveň u nich môže dôjsť aj k generalizovanému zosteru, ktorý môže mať až hemoragický a nekrotický charakter, ktorý sa hojí jazvami.



Obrázok 24 Herpes zoster facialis

Diagnostika: Klinický obraz ovčích kiahní aj pásového oparu je veľmi typický, v bežnej praxi nerealizujeme laboratorne ani mikrobiologické vyšetrenia. V prípade ťažkých priebehov a komplikácií môžeme použiť priamu metódu – PCR dôkaz vírusu napr. v plodovej vode, likvore, v stere z nosohltanu, spojovkového vaku alebo z kožnej lézie. Z nepriamych metód používame dôkaz špecifických protilátok ELISA metódou v triede IgM aj IgG.

Liečba: Ovčie kiahne u detí, resp. pri ľahkom priebehu u dospelých liečime len symptomaticky. Tlmíme teploty antipyretikami, na potlačenie sverbenia exantému podávame antihistaminiká. Vhodné sú vitamíny skupiny B a C. Pri ťažšom priebehu, resp. pri rozvoji komplikácií podávame antivirotiká acyklovir, famcyklovir alebo valacyklovir. Herpes zoster preliečujeme vždy antivirotikami. Pri ľahkom priebehu sú postačujúce v per os forme, pri ťažkých komplikovaných priebehoch, resp. u imunokompromitovaných pacientov ich podávame intravenózne.

Prevencia: Účinnou formou prevencie je **očkovanie**. Ako prevencia varicely, herpes zoster a postherpetickej neuralgie sa podáva vakcína, ktorá obsahuje **živý oslabený varicela-zoster vírus**, ktorý je produkovaný na ľudských diploidných bunkách. Vakcíny určené pre deti a dospelých sa líšia v dávke. Detská vakcína sa môže podávať deťom **od 9. mesiaca veku**, pričom sa podávajú **dve dávky**. Vakcínu je možné podať aj séronegatívnym osobám, ktoré boli v kontakte s nakazenou osobou, musí sa však podať do 3 dní po expozícii. Tiež sa môže podať séronegatívnym osobám, ktoré majú plánovanú imunosupresiu (napr. osoby pred plánovanou transplantáciou orgánov, alebo osobám s recidívou malígneho ochorenia). Vakcína proti herpes zoster je dávkou prispôbená k podaniu u ľudí **starších**

ako 50 rokov. Podáva sa len **v jednej dávke.** Na Slovensku je očkovanie proti ovčím kiahňam a herpes zoster odporúčané očkovanie, nie je súčasťou povinného očkovania.

Obe vakcíny sú kontraindikovaná u gravidných žien a u ľudí so závažnou humorálnou alebo celulárnou imunodeficienciou, keďže sú to živé vakcíny.

12.5 Pravé kiahne

Úvod: Pravé kiahne (variola) sú jediné ľudské ochorenie, ktoré je vďaka očkovaniu **plne eradikované.** V minulosti patrili k najobávanejším infekčným ochoreniam, boli spojené s veľmi vysokou úmrtnosťou a u preživších zanechávali na koži škaredé jazvy. V niektorých kultúrach, kým dieťa neprekonalo pravé kiahne, nebolo ani pomenované. Odhaduje sa, že v 20.storočí pravé kiahne zabili približne 300-500 miliónov ľudí. Práve pre ich smrteľnosť, ľudstvo sa od nepamäti snažilo nájsť účinný spôsob prevencie. Prvé pokusy o „očkovanie“ boli zaznamenané už v 10.storočí v Číne, kedy ľudia inhalovali prášok z usušených vyrážok. V Európe sa používala tzv. **variolizácia.** Nakazenej osobe sa odobral hnis z vyrážky, ktorý sa aplikoval na kožu zdravej osobe procesom skarifikácie. Variolizácia bola viac menej úspešná, ale stále spojená s vysokým rizikom úmrtia. Za otca moderného očkovania považujeme vidieckeho anglického lekára Edwarda Jennera, ktorý pozoroval, že dojičky kráv, ktoré prekonali kravské kiahne (vakcína) sú imúnne proti pravým kiahňam. Kravské kiahne u človeka vyvolávajú pomerne benígne ochorenie. Následne sa Edward Jenner rozhodol urobiť pokus. Osem ročného chlapca úmyselne nakazil kravskými kiahňami, ktoré chlapec bez problémov prekonal. Následne ho nakazil pravými kiahňami a ochorenie u chlapca nevzniklo. Tento proces dostal názov **vakcinácia** (od latinského slova vacca – krava). V 60-tych rokoch 20.storočia Svetová zdravotnícka organizácia spustila kampaň na eradikáciu pravých kiahní očkovaním, čo sa aj v roku 1980 podarilo. V súčasnosti je vírus uchovávaný v dvoch laboratóriách, pre prípad potreby výroby vakcín, ak by bol vírus zneužitý v akte bioterorizmu.

Etiológia: Vyvolávateľom pravých kiahní je DNA vírus z čeľade *Poxviridae*. Vírus varioly sa vyskytoval v 2 základných formách: **vírus variola major** a **vírus variola minor**. Je to pomerne veľký vírus, ktorý má tvar nábojnice oválneho tvaru a je obalený lipoproteínovým obalom, vďaka čomu je extrémne odolný pred vyschnutím. V chrástoch alebo prachu dokáže prežívať roky. Je príbuzný vírusom, ktoré vyvolávajú zvieracie kiahne (kravské, opičie, ťavie kiahne). Vyvoláva ochorenie len u ľudí, v prírode neexistuje zvierací rezervoár.

Epidemiológia: V súčasnosti nie je na celom svete žiaden aktívny prípad pravých kiahní a to od roku 1977. Prenáša sa kvapôčkovou infekciou, vdýchnutím vírusových častíc, pričom k prenosu je postačujúcich 10-100 vírusových častíc. Zdrojom infekcie je nakazený človek, ktorý je infekčný od prvých príznakov. Najvyššia kontagiozita je 7-10 dní od prvých vyrážok. Ochorenie malo sezónny charakter, najviac prípadov bolo v zime a v jari.

Patogenéza: Vstupnou bránou je respiračný trakt. V prvej fáze sa vírus pomnožuje v bunkách respiračného systému, následne sa šíri do parenchymatóznych orgánov (asymptomatická virémia). Po pomnožení sa v orgánoch (slezina, kostná dreň, lymfatické uzliny), opätovne vstupuje do krvného obehu – sekundárna virémia, ktorá je už sprevádzaná vysokými horúčkami. Následne sa vírus množí v endotele kapilár a vstupuje do kože, kde spôsobuje typické kožné zmeny.

Inkubačná doba: 12-14 dní.

Klinický obraz: Ochorenie začína náhle prodromálnymi príznakmi: chorý má hyperpyrexie (TT > 40°C), slabosť, malátnosť a bolesti svalov celého tela. Vysoké horúčky môžu spôsobiť poruchu vedomia, delírium a febrilné kŕče najmä u malých detí. Za 2-4 dni teplota poklesne a objavujú sa typické kožné

zmeny: 2-3mm makuly, ktoré sa v priebehu niekoľkých hodín menia na papuly až vezikuly. Pacient pociťuje prechodné krátkodobé zlepšenie. Následne ochorenie prechádza do **pustulózneho štádia** (obrázok č.25), kedy telesná teplota opäť prudko stúpa ($TT > 40^{\circ}\text{C}$) a vezikuly sa menia na pustuly. Pustulózne štádium je spojené s najvyššou úmrtnosťou, dochádza k obehovému zlyhaniu z dôvodu vysokých horúčok a ťažkej dehydratácie, alebo z dôvodu komplikácii. Ak chorý prežije, v priebehu 8 dní pustuly zasychajú do krúst, ich odlučovanie trvá 30-40 dní a zanechávajú typické jazvy. V prípade pravých kiahní, na rozdiel od varicely, sú všetky **kožné zmeny v rovnakom štádiu**.



Obrázok 25 Pustulózny exantém pri pravých kiahňach

Ak ochorenie spôsobil vírus **varioly major**, rozlišujeme **5 klinických typov**:

- obvyklý typ** – najčastejší (90% prípadov), s typickým klinickým priebehom, úmrtnosť 8-15%
- modifikovaný typ** – intenzívny klinický priebeh, ale nižšia úmrtnosť
- variola major bez výsevu** – u očkovaných osôb
- variola major confluens** – tvoria sa splyývavé plošné lézie
- hemoragický typ** (čierne kiahne) – najmenej častý (<3% prípadov) – pacient zomiera na 5.-7.deň ešte pred výsevom kožných lézií v dôsledku rozvoja diseminovanej intravaskulárnej koagulopatie, úmrtnosť bez liečby je 100%

Variola minor (alastrim) prebieha miernejšie, pustulózne štádium trvá kratšie a je spojené s nižšou úmrtnosťou.

Komplikácie boli pomerne časté a aj možnou príčinou úmrtia pacienta. Kožné pustuly sa infikovali baktériami, najčastejšie stafylokokmi, vznikala aj sekundárna bakteriálna pneumónia, panoftalmitída.

Diagnostika: V prípade podozrenia na infekciu je možné realizovať izoláciu vírusu zo slín včasnej fáze ochorenia, prípadne v tekutine z kožných lézií, alebo v krustách. Obdobne je možné realizovať aj PCR test. Z nepriamym metód je k dispozícii dôkaz špecifických protilátok ELISA testom.

Liečba: Kauzálna liečba v čase výskytu pravých kiahní nebola k dispozícii. V súčasnosti máme k dispozícii antivirotikum **tecovirimat**, ktorý vykazuje antivirotickú aktivitu proti orthopoxvírusom, dá sa teda použiť ako na pravé, tak aj na opičie kiahne. Podávame aj symptomatickú liečbu, tlmíme horúčky, pacienta intenzívne rehydratujeme. V prípade bakteriálnych komplikácii nasadzujeme antibiotickú liečbu.

Prevencia: Jedinou účinnou prevenciou je očkovanie. Na Slovensku sa očkovanie ukončilo v roku 1980. Očkovovalo sa živou vakcínou, ktorá obsahovala vírus vakcínie. Po 3-4 dňoch v mieste očkovania vznikala červenkastá svrbivá hrčka, ktorá sa zmenila na hnisavú pustulu, následne vzniká chrasta, ktorá sa postupne zahojila, ale zanechávala trvalú jazvu. Keďže v roku 2022 došlo ku šíreniu opičích kiahní (monkeypox) v Európe, pre vybrané skupiny obyvateľstva je k dispozícii opäť očkovanie proti pravým kiahňam, ktoré zároveň chráni aj pred opičimi kiahňami. Ide o vakcínu, ktorá obsahuje živý atenuovaný modifikovaný vírus vakcínie Ankara, ktorý je príbuzným pravých kiahní.

12.6 Piata choroba

Úvod: Piata choroba (**erythema infectiosum**) je infekčné exantémové ochorenie, ktoré vyvoláva parvovírus B19. Ide o typické detské ochorenie, ktoré sa môže šíriť v detských kolektívach. U detí vyvoláva benígne ochorenie, ale samotný vírus je nebezpečný pre plod, ak dôjde ku nákaze gravidnej ženy.

Etiológia: Parvovírus B19 je DNA vírus, ktorý ako jediný z parvovírusov vyvoláva ochorenie u ľudí.

Epidemiológia: Ochorenie sa vyskytuje celosvetovo, prenáša sa kvapôčkovou infekciou.

Patogenéza: Cieľovými bunkami sú erytroidné prekursorové bunky, na ktoré má cytolytické efekt. V úvode infekcie sa replikuje v respiračnom trakte a následne sa krvou šíri do kostnej drene. Tam zabíja prekursorové bunky a počas infekcie sa netvoria nové erytrocyty. Počas tejto fázy ochorenia sú prítomné nešpecifické príznaky. Následne sa tvoria špecifické protilátky a imunokomplexy, na tele sa objavuje typický exantém.

Inkubačná doba: 10-14 dní.

Klinický obraz: Väčšina ochorení prebieha bezpríznakovo. Ak prebieha symptomaticky, pozorujeme dve štádia. Prodromálne, kde sú prítomné zvýšené teploty, bolesti hlavy, slabosť, malátnosť. V prodromálnej fáze je u detí prítomný na tvári tzv. **motýľovitý erytém** (obrázok č.26). Niekedy pripomína plesknutie dlaňou po tvári (z angl. slapped cheek). Po dvoch týždňoch vzniká exantémové štádium. Exantém je **makulopapulózny**, na dotyk horúci. Trvá približne 3-4 dni, postupne vymizne, ale môže sa objaviť znova. U dospelých sa ochorenie môže komplikovať reumatologickými ťažkosťami – artropatiou alebo artritídou. U pacientov s poruchami imunity alebo krvotvorby, môže ochorenie spôsobiť manifestnú anémiu.



Obrázok 26 Motýľovitý erytém pri piatej chorobe

Ochorenie je nebezpečné počas gravidity. Ak je infikovaný plod, dochádza u neho k útlmu krvotvorby, vzniká anémia, hydrops až úmrtie plodu z dôvodu asfyxie. Vírus nespôsobuje vrodené malformácie.

Diagnostika: Laboratórna diagnostika sa opiera o priamy dôkaz vírusu metódou PCR. Môžeme vyšetriť krv, kostnú dreň, pupečníkovú krv, plodovú vodu aj fetálne tkanivo. Doplníme aj dôkaz špecifických protilátok v triede IgM. V prípade podozrenia na infekciu plodu, doplníme USG vyšetrenie.

Liečba: Kauzálna liečba ochorenia neexistuje. Podávame len symptomatickú liečbu. V prípade potvrdenia infekcie u plodu, jedinou liečebnou metódou je intrauterinné podanie transfúzie.

Prevenia: Vakcináciu nemáme k dispozícii.

12.7 Šiesta choroba

Úvod: Šiesta choroba (**exanthema subitum, roseola infantum**) je detské infekčné exantémové ochorenie, ktoré vyvoláva ľudský herpetický vírus 6 (HHV 6) a 7 (HHV 7). Je to pomerne časté infekčné ochorenie, ktoré typicky postihuje deti do 3 rokov.

Etiológia: Väčšinu prípadov šiestej choroby vyvoláva HHV 6 (90%), zvyšných 10% spôsobuje HHV 7. Patria do čelade *Herpesviridae*, do podčelade *Betaherpevirinae*.

Epidemiológia: Infekcia je rozšírená celosvetovo, prenáša sa slinami, pričom sa šíri predovšetkým v detských kolektívach. Premorenosť v dospeljej populácii je vysoká (52-90%).

Patogenéza: Vírus sa pomnožuje v lymfocytoch a monocytoch, po primárnej infekcii latentne perzistuje v organizme a je vylučovaný slinami.

Inkubačná doba: 5-12 dní.

Klinický obraz: U detí sa klinicky manifestná infekcia objavuje v 30-40% prípadoch. Začína ako akútne horúčkovité ochorenie, väčšinou bez iných príznakov a bez alterácie celkového stavu. Následne po 3 dňoch horúčka klesá a objavuje sa typický exantém – **drobnoškvrnitý makulopapulózny**, pripomínajúci exantém pri šarlachu. Exantém môže byť svrbivý. Môže byť aj veľmi diskretný, zvyčajne je generalizovaný na celom tele. Postupne vymizne a nakazený sa plne uzdravuje. Vzhľadom na to, že vírus latentne perzistuje v ľudskom organizme, pri ťažkej imunopresii je možná jeho reaktivácia v podobe syndrómu infekčnej mononukleózy, vírusovej pneumónie alebo encefalitídy. Ide však o veľmi zriedkavé ochorenia.

Diagnostika: V bežnej praxi sa najčastejšie používa dôkaz špecifických protilátok metódou IF alebo ELISA. PCR metódu využívame na diagnostiku reaktivácie vírusu.

Liečba: U imunokompetentných osôb je postačujúca symptomatická liečba, podávame antipyretiká a antihistaminiká. U imunokompromitovaných osôb sa má zvážiť podanie foscarnetu alebo gancyklovíru.

Prevenia: Vakcináciu nemáme k dispozícii.

12.8 Syndróm ruka-noha-ústa

Úvod: Syndróm ruka-noha-ústa (z angl. hand-foot-mouth disease) je vysoko infekčné vírusové ochorenie, ktoré sa niekedy nazýva aj siedma choroba. Väčšinou postihuje deti a rýchlo sa šíri v detských kolektívach, ale výnimočne môže postihnúť aj dospelých.

Etiológia: Vyvolávateľom je enterovírus, hlavne Coxsackie vírusy A16, A10, B2 alebo B5, alebo Enterovírus 71 (EV71).

Epidemiológia: Ochorenie sa vyskytuje celosvetovo, prenáša sa kvapočkovo a orofekálne. Častý je aj nepriamy prenos, prostredníctvom kontaminovaných predmetov. Typický je sezónny výskyt v letných mesiacoch. Je to vysoko kontagiózne ochorenie, často sú nakazení všetci rodinní príslušníci a rýchlo sa šíri aj v detských kolektívach. Viac ako 90% prípadov sú deti do 5 rokov.

Inkubačná doba: 3-6 dní.

Klinický obraz: Prodromálna fáza býva nevýrazná, alebo úplne chýba. Môže sa objaviť mierne zvýšená teplota, únava, slabosť a bolesť hrdla. U niektorých pacientov ochorenie začína v podobe hnačiek s nauzeou. Následne sa rozvíja samotné ochorenie v podobe aftóznej stomatitídy a s typickým exantémom. V ústnej dutine sa tvoria početné afty na jazyku, ďasnách, bukálnej sliznici, na tonzilách. Afty sú bolestivé, dieťa odmieta jesť a piť. Na distálnych častiach končatín, na dlaniach, ploskách nôh sa tvoria kožné eflorescencie vo forme vezikul, ktoré sa postupne menia na krusty a červeným lemom, ktoré môžu svrbieť (obrázok č.27). Na iných častiach tela kožný exantém nepozorujeme. V priebehu týždňa prejavy ustupujú. Pri infekcii EV71 sa môžu objaviť vzácne CNS komplikácie – chabé paraparézy z dôvodu poškodenia motoneurónov predných rohov miechy. Najzávažnejšou komplikáciou je encefalitída postihujúca mozgový kmeň. Pri nákaze gravidnej ženy v 1.trimetri môže dôjsť ku spontánnemu potratu.



Obrázok 27 Exantém na dlaniach pri ochorení ruka-noha-ústa

Diagnostika: Vo väčšine prípadov je diagnóza klinická. Na potvrdenie vyvolávateľa je možné realizovať sérologické vyšetrenie z krvi, alebo PCR vyšetrenie z výteru z nosohltana. V bežnej praxi sa však nerealizujú. Laboratórne môže byť prítomná leukocytóza s lymfocytózou a mierne zvýšené CRP.

Liečba: Kauzálnu liečbu nemáme k dispozícii, podáva sa len symptomatická liečba. Dbáme na dostatočnú hydratáciu, podávame polyvitaminóznu (vitamíny skupiny B, C a D) a analgetickú liečbu. Afty ošetrujeme kloktaním s antiseptickými roztokmi. Pri prurite môžeme podávať antihistaminiká. Na ruky a nohy s exantémom sa aplikujú kúpele s hypermangánovým roztokom.

Prevenia: Izolácia chorého a dôkladná hygiena sú základné princípy prevencie. Vakcinácia v súčasnosti nie je k dispozícii.

13. Infekčné choroby v gravidite

doc. MUDr. Zuzana Paraličová, PhD.

Úvod: Gravidita je mimoriadne obdobie v živote ženy, pri ktorom dochádza k výrazným anatomickým, fyziologickým, imunologickým a emocionálnym zmenám v jej tele. S týmito zmenami súvisí aj častejší výskyt či závažnejší priebeh niektorých infekčných ochorení. Mnohé infekcie v gravidite sa môžu vertikálne preniesť a infikovať aj vyvíjajúci sa plod. Diagnostické a terapeutické možnosti sú v gravidite značne limitované vzhľadom na možné teratogénne účinky.

Infekcie s častejším výskytom v gravidite: sú to hlavne:

- infekcie močových ciest – ku ktorým dochádza hlavne kvôli mechanickému útlaku na močové cesty rastúcim uterusom. Na rozdiel od netehotných sa odporúča preliečiť aj asymptomatickú bakteriúriu
- kandidová vulvovaginitída - po vymiznutí menštruácie sa mení mikroflóra pošvy, častejšie sa objavujú Streptokoky skupiny B (*S. agalactiae*), ako aj kandidové infekcie

Infekcie so závažnejším priebehom v gravidite:

Počas gravidity dochádza k fyziologickému útlmu bunkovej imunity, ktorý môže viesť k závažnejšiemu priebehu niektorých infekčných ochorení. Gravidita je rizikovým faktorom závažného priebehu COVID-19, chrípky, varicelly, hepatitídy E ale aj ďalších bežných respiračných či črevných infekcií. Najviac výrazný je negatívny vplyv tehotenstva na priebeh choroby pri hepatitíde E, konkrétne genotypu I, pri ktorom je mortalita u tehotných až 20%, a zároveň častejší výskyt potratov (ochorenie v I. trimestri), predčasných pôrodov i úmrtí novorodencov krátko po pôrode (ochorenie v I. trimestri).

Vertikálne prenosné infekcie

K vertikálnej infekcii plodu môže dôjsť trojakým spôsobom:

1. intrauterinne: transplacentárne alebo ascendentnou cestou z krčka maternice
2. perinatálne: z vaginálnych sekrétov alebo krvi
3. postnatálne: materským mliekom, alebo úzkym kontaktom

Intrauterinné infekcie plodu môžu viesť k vzniku vrodených vývojových chýb, pričom rozsah postihnutia závisí od teratogenity patogénu a gestačného veku. Riziko intrauterinnej infekcie s dĺžkou gravidity stúpa, ale závažnosť postihnutia plodu s dĺžkou gravidity klesá. Rozsah postihnutia plodu nesúvisí so závažnosťou ochorenia u matky. Infekcie teratogónnymi patogénmi u matky prebiehajú častokrát asymptomaticky, čím môžu uniknúť včasnej diagnostike. Prenatálny sérologický skrining má preto veľký význam pri prevencii vzniku kongenitálnych malformácií.

Najčastejšie vertikálne prenosné infekcie sú: vírusová hepatitída B, HIV infekcia a skupina rôznorodých ochorení, ktoré môžu viesť k malformáciám plodu, často označovaná spoločným názvom **TORCH**: Toxoplasmóza, **O**thers (syfilis, Parvovírus B 19, Zika), **R**ubeola, **CMV**, **H**erpes simplex genitalis. V rámci skriningového vyšetrenia v gravidite sa na Slovensku je odporúčané vyšetrenie na vírusovú hepatitídu B, toxoplasmózu, rubeolu, HIV infekciu a syfilis. Odoberá sa krv na sérologické vyšetrenie pri prvom gynekologickom vyšetrení gravidnej ženy, do 12. týždňa gravidity.

13.1 Vírusová hepatitída B a gravidita

Vírusová hepatitída B je najčastejšia infekcia s vertikálnym prenosom. K infekcii plodu môže dôjsť pri akútnej hepatitíde, chronickej hepatitíde, ale aj pri tzv. „bezpríznakovom“ nosičstve HBs antigénu (Ag). Intrauterinná infekcia plodu je zriedkavá, dochádza k nej skôr pri akútnej infekcii u matky, pričom nedochádza k vzniku malformácií. Dieťa sa najčastejšie nakazí počas pôrodu krvou matky alebo vaginálnymi sekrétmi. Nákaza sa môže preniesť aj dojčením, či úzkym kontaktom s matkou. Riziko vertikálneho prenosu bez preventívnych opatrení je vysoké. U HBeAg pozitívnych žien

sa pohybuje od 60 do 90% a u HBeAg negatívnych žien 10-20%. Hepatitída B u novorodencov má zvyčajne asymptomatický priebeh, ale až v 90% prejde do chronickej infekcie.

Prevenia vertikálneho prenosu: Na zabránenie vertikálneho prenosu hepatitídy B boli zavedené účinné preventívne postupy. Základom je sérologický skríning HBsAg v gravidite a včasná vakcinácia novorodencov pozitívnych matiek spolu s podaním hyperimúnného globulínu (HBIg), ktoré sa podávajú v deň pôrodu. Očkovanie detí HBsAg pozitívnych matiek bez podania HBIg viedlo k zníženiu výskytu infekcie na 7-10%, v kombinácii s HBIg na 5%. Veľkým pozitívom je, že očkované dieťa môže byť dojčené.

13.2 HIV a gravidita

Gravidita zvyčajne nemá zjavný vplyv na zhoršenie HIV infekcie u matky. Môže byť spojená so zvýšeným rizikom komplikácií u žien v rozvinutom štádiu ochorenia s ťažkou imunitnou nedostatočnosťou. K vertikálnemu prenosu môže dôjsť intrauterinne, počas pôrodu, alebo postnatálne dojčením. Najčastejšie sa dieťa nakazí počas pôrodu, kontaktom s infikovanou krvou, či pôrodnými sekrétmi matky. Bez príslušných preventívnych opatrení sa riziko vertikálneho prenosu udáva na 13-40%. Uplatnenie preventívnych opatrení znižuje toto riziko na menej ako 5%.

Prevenia vertikálneho prenosu: Medzi základné preventívne opatrenia patrí:

- aktívne vyhľadávanie - prenatalný sérologický skríning anti- HIV protilátok u všetkých tehotných žien v 1. trimestri
- účinná antiretrovírusová liečba (ART) bez ohľadu na výšku vírusovej nálože a CD4. Cieľom liečby je potlačenie vírusovej nálože na nedetekovateľné hodnoty. Voľba antiretrovírusovej liečby patrí do rúk špecialistov, odporúčajú sa kombinácie na báze dolutegraviru.
- pôrod cisárskym rezom sa v súčasnosti odporúča už len u žien s vírusovou náložou nad 1000 kópií/ml
- zákaz dojčenia, aj keď u žien s vírusovou náložou pod 50 kópií/ml je riziko prenosu infekcie < 1%
- v čase pôrodu sa intravenózne aplikuje zidovudin
- antiretrovírusová liečba novorodencov – podáva sa zidovudin vo forme sirupu v období od 6 hodín po pôrode až do 6 týždňov. U novorodencov s vysokým rizikom získania HIV sa odporúča HIV liečba v trojkombinácii.

Preexpozícia profylaxia (PrEP): U negatívnych žien, ktoré majú HIV pozitívneho partnera a plánujú tehotenstvo, alebo už sú tehotné, či 6 mesiacov po pôrode, sa odporúča preexpozícia profylaxia kombináciou tenofovir-dizoproxilfumarát/emtricitabín (TDF/FTC) denne. Odporúča sa tiež používanie kondómu a testovanie anti-HIV každé 3 mesiace. Pokiaľ HIV pozitívny partner je na antiretrovírusovej liečbe s trvalou vírusovou supresiou (vírusová nálož nedetekovateľná), sexuálny styk bez kondómu nie je spojený so žiadnym rizikom sexuálneho prenosu HIV.

13.3 Toxoplazmóza a gravidita

Toxoplazmóza je ochorenie spôsobené prvokom *Toxoplasma gondii*. Toxoplasma je intracelulárny parazit. Jeho definitívnym hostiteľom sú mačky. Človek sa môže nakaziť požitím cýst v nedostatočne tepelne upravenom mäse alebo vdýchnutím či požitím oocýst pri styku s fekáliami mačiek, kontaminovanou pôdou, vodou, surovou zeleninou a ovocím. K prenosu dochádza aj vertikálne z matky na plod.

Ku kongenitálnej infekcii dochádza takmer výlučne pri primárnej infekcii v gravidite, ojedinele pri reaktivácii latentnej infekcie u imunokompromitovaných matiek. Frekvencia vertikálneho prenosu toxoplazmózy stúpa s gestačným vekom v čase akútnej infekcie, avšak k závažným príznakom

u infikovaných detí dochádza častejšie pri získaní infekcie vo včasnom období gestácie. Vysoká parazitárna nálož je spojená s vyšším rizikom ťažšieho poškodenia plodu. **Kongenitálna toxoplazmóza** môže mať závažné dôsledky ako spontánny potrat, predčasný pôrod, narodenie mŕtveho dieťaťa, mikroftalmia, mikrocefalus, hydrocefalus, poruchy centrálného nervového systému (CNS), kalcifikácie v mozgu a bilaterálna chorioretinitída. Niekedy sa u dieťaťa neobjavujú žiadne skoré klinické prejavy, ale v neskoršom veku života sa môže prejaviť chorioretinitída. Pokiaľ má žena v gestačnom veku zistenú akútnu toxoplazmózu a chce otehotnieť, odporúča sa počkať s otehotnením 6 mesiacov, aj keď názory nie sú jednoznačné.

Prevenia vertikálneho prenosu: Vzhľadom na asymptomatický charakter akútnej infekcie bol zavedený prenatálny sérologický skríning, ktorý umožňuje včasné rozpoznanie nákazy a začatie liečby. Dôležité je odobrať prvú vzorku do 12. týždňa gravidity. Skríningovo sa vyšetrujú protilátky triedy IgM a IgG ELISA testom. Vzhľadom na častú falošnú pozitivitu IgM protilátok v gravidite, je pri ich pozitívnom výsledku potrebné doplniť ďalšie konfirmačné testy na odlíšenie akútnej infekcie od chronickej sa používajú nadstavbové konfirmačné testy:

- test avidity IgG protilátok:
 - vysoká avidita sa rozvíja najskôr za 12-16 týždňov po infikovaní
 - nízka (hraničná) avidita však môže pretrvávať aj rok aj viac
- IgA, IgE protilátky - vymiznú skôr ako IgM protilátky, do 6 mesiacov
- PCR v sére matky - na Slovensku nie bežne dostupná metóda.
- PCR v amniovej tekutine - potvrdzuje infekciu plodu. Toto vyšetrenie je indikované ak je séropozitivita vysoko suspektná pre akútnu infekciu u matky, prípadne ak sú prítomné USG známky poškodenia plodu. Amniocentéza sa robí v 16-18 týždni gravidity. PCR v amniovej tekutine má senzitivitu 64% a špecificitu 100% pre diagnózu kongenitálnej infekcie plodu.

Na včasný záchyt vývojových vád (hydrocefalus, kalcifikácie mozgu a pečene, splenomegalia, ascites) sa odporúča pravidelné USG vyšetrenie plodu 1x za mesiac.

Liečba: Na liečbu akútnej toxoplazmózy u tehotných žien sa podáva spiramycin. Liečbu je potrebné začať čo najskôr. Včas začatá liečba znižuje riziko vertikálneho prenosu až o 60%. Spiramycin sa kumuluje v placentе a zabraňuje vertikálnemu prenosu, na liečbu infikovaného plodu však nie je účinný. Pri dokázanej infekcii plodu (pozitívne vyšetrenia IgM protilátok a PCR v plodovej vode) sa ďalej pokračuje v liečbe pyrimetamin + sulfadiazin + kyselina listová. V prípade, že plod nebol infikovaný (negatívne výsledky vyšetrenia plodovej vody) sa pokračuje v liečbe spiramycinom do pôrodu pre prípad možného neskoršieho prestupu parazita z placenty. Sérologický stav dieťaťa vyšetrujeme z pupočníkovej krvi a 1-2 týždne po narodení. V prípade positivity IgM a IgA protilátok je indikovaná liečba novorodenca.

Prenatálna diagnostika a včasná liečba kongenitálnej toxoplazmózy vedie k výraznému poklesu závažných klinických prejavov.

13.4 Rubeola a gravidita

Vírus rubeoly je najviac teratogénny vírus. Na rubeolovú fetopatiu umiera až 30% postihnutých detí. Riziko poškodenia plodu je pri primoinfekcii v gravidite a výrazne závisí od gestačného veku.

- 1. mesiac – riziko poškodenia plodu > 50% (početné defekty, potrat)
- 2. mesiac - riziko poškodenia plodu - 25%
- 3. mesiac - riziko poškodenia plodu < 10%
- 4. mesiac - riziko poškodenia plodu < 5%.

Klinický obraz rubeoly u matky je zväčša nevýrazný, prítomný býva drobnoskvrnitý exantém a zväčšenie lymfatických uzlín na záhlaví.

Prevenia vertikálneho prenosu: Liečba rubeoly ani prevencia vertikálneho prenosu nateraz nie je dostupná. Povinné očkovanie proti rubeole viedlo k eliminácii ochorenia na Slovensku.

13.5 Syfilis a gravidita

Syfilis je vysokonákazlivé sexuálne prenosné ochorenie vyvolané spirochétou *Treponema pallidum*. Riziko prenosu nákazy po jednorázovom nechránenom pohlavnom styku je asi 50-60%. Neliečené ochorenie prebieha klasicky v 3 štádiách. Infekcia sa môže preniesť transplacentárne na plod od infikovanej matky vo všetkých štádiách ochorenia, ale s rozdielnym rizikom, v závislosti od množstva spirochetémie. Riziko kongenitálnej infekcie je v primárnom a sekundárnom štádiu až 50%. Vo včasnom latentnom období 40%, v neskorom latentnom období a v terciárnom štádiu 10%. Čím skôr v gravidite dôjde ku kontaktu s infekciou, tým je riziko poškodenia plodu väčšie. Ak dôjde k primoinfekcii matky v období počatia, rozvíja sa syphilis foetalis, ktorý zvyčajne končí potratom v 7-8 mesiaci. Pri primoinfekcii v gravidite sa rozvíja včasný kongenitálny syfilis, ktorý pripomína sekundárne štádium u dospelých. Treponemy sa rýchlo hematogénne šíria a môže byť postihnutý ktorýkoľvek orgán. Bez liečby má ochorenie v priebehu roka zvyčajne letálny koniec. O včasnom kongenitálnom syfilise hovoríme, keď sa novorodenec narodí so známkami ochorenia, alebo sa choroba prejaví do dvoch rokov po narodení. Ak dôjde k infekcii v posledných týždňoch gravidity, dieťa sa rodí zdravé a príznaky neskorého kongenitálneho syfilisu sa objavujú až po rokoch, niekedy až v dospelosti. Typickými príznakmi sú tzv. Hutchinsonova trias (intersticiálna keratitída, súdkovité rezáky, senzorická hluchota), ďalej šabľovité tibie ako dôsledok osteochondritídy, sedlovitý nos a huhňavá reč.

Prevenia vertikálneho prenosu: Sérologický skrining: Na Slovensku sa odporúča skrining všetkých gravidných žien na syfilis, pri prvom gynekologickom vyšetrení a opakovane v 3. trimestri. Používajú sa buď nešpecifické testy VDRL (veneral disease research laboratory) a RRR (rýchla reagínová reakcia), alebo sérologické testy na dôkaz protilátok proti antigénom treponém, ktoré zároveň slúžia aj na confirmáciu nešpecifických testov. Patrí sem napr. TPHA (T. pallidum hemaglutinačný test), TPI (T.pallidum imobilizačný test), FTA (absorbčný dôkaz fluorescenčnými protilátkami) či novšie ELISA testy. Testy sú pozitívne v ktoromkoľvek štádiu ochorenia a zostávajú pozitívne aj po preliečení ochorenia.

Liečba: Základom liečby syfilisu zostáva parenterálny penicilín. Na liečbu primárneho, sekundárneho a skorého latentného štádia sa odporúča jednorázové podanie 2,4 MU benzatin benzylpenicilínu i.m., alebo 10 dňová liečba prokain penicilínom v dávke 0,6-1,2 MU i.m. Na liečbu terciárneho syfilisu alebo neskorého latentného štádia sa podáva 2,4 MU benzatin benzylpenicilín i.m. týždenne počas troch týždňov, alebo prokain penicilín v dávke 1,2 MU i.m. denne po dobu 30 dní. U alergických pacientok na penicilín sa odporúča desenzibilizácia, nakoľko erytromycin neprechádza cez placentu a nedosahuje v plode účinné koncentrácie, a tetracyklín je v gravidite kontraindikovaný. Keďže treponemy môžu v organizme dlhodobo prežívať aj po preliečení, je potrebné preliečiť pacientky pri každej gravidite.

13.6 Cytomegalovírus a gravidita

Cytomegalovírusová infekcia je najčastejšia intrauterinná infekcia. Postihuje 0,5-2,0% živo narodených detí. Prenos na matku najčastejšie od detí, prípadne sexuálnym stykom. Deti mladšie ako 2 roky, infikované vírusom CMV, vylučujú vírus v moči i v slinách v priemere po dobu 24 mesiacov. K intrauterinnej infekcii dochádza zvyčajne pri primoinfekcii matky v gravidite:

- väčšina (85-95%) infikovaných detí je pri narodení asymptomatických. U časti sa môžu príznaky prejavíť neskôr.
- najčastejšie príznaky: hluchota, zaostávanie vývoja, porucha zraku

- závažné inkluzívne ochorenie (hepatosplenomegália, ikterus, trombopénia, intersticiálna pneumónia, postihnutie CNS, mikrocefalia, nízka pôrodná hmotnosť, choriuretinitída, hluchota) sa vyvinie u 1% a má vysokú, až 30% úmrtnosť.
- perinatálna a postnatálna infekcia plodu je zvyčajne asymptomatická, závažnejší priebeh má u nedonosených, imunokompromitovaných detí.

Diagnostika: Na diagnostiku CMV infekcie matky sa používajú sérologické testy IgM a IgG protilátky ktoré sa vyšetrujú aj pri skríningu tehotných žien. Rutinný skríning však CMV nie je odporúčaný. Na dôkaz akútnej infekcie matky sa používa PCR vyšetrenie z krvi a moču, prípadne z plodovej vody, ktorá sa vyšetruje v 21. týždni.

Na **diagnostiku kongenitálnej** CMV infekcie je najvhodnejšie stanovenie CMV v krvi a moči, prípadne v slinách metódou PCR. Vyšetrenie má byť zrealizované v prvých 2-3 týždňoch, aby sa odlíšila kongenitálne získaná infekcia od postnatálnej. Stanovenie IgM protilátok v pupočníkovej krvi má však nižšiu senzitivitu i špecificitu.

Liečba: v súčasnej dobe nie je dostupná liečba na zabránenie prenosu infekcie z matky na dieťa. Liečba gancyklovirom počas gravidity vzhľadom na výraznú toxicitu a teratogenitu nie je schválená. Podanie hyperimúnného imunoglobulínu matke – nebolo potvrdené zníženie rozsahu poškodenia plodu.

Liečba kongenitálnej CMV infekcie sa odporúča iba u symptomatických novorodencov s CNS manifestáciou alebo ťažkým orgánovým postihnutím. Odporúča sa gancyklovir po dobu 6 týždňov.

Prevenia vertikálneho prenosu: Najdôležitejšia je informovanosť žien vo fertilnom veku, zvýšená hygiena, hlavne u žien v kontakte s malými deťmi. Vakcína je vo vývoji.

13.7 Herpes simplex genitalis a gravidita

Genitálny herpes je pohlavne prenosná infekcia so sklonom k rekurencii a prejavuje sa výsevom bolestivých vezikulárnych eflorescencií v oblasti vulvy a perinea. Spôsobená je HSV typ2 (70%), alebo HSV 1 (30%).

Klinický obraz: *Tansplacentárny prenos* je zriedkavý, **kongenitálna infekcia** môže viesť k malformáciám CNS, očí, kalcifikáciám mozgu, často končí potratom. Závažnejšia a omnoho častejšia je **neonatálna herpetická infekcia**, ku ktorej dochádza vertikálnym prenosom počas pôrodu, a prejaví sa do 28 dní po pôrode. Prejavuje sa mukokutánnymi léziami alebo keratokonjunktivitídou, v závažnejších prípadoch sa rozvinie encefalitída či disseminovaná herpetická infekcia s vysokou mortalitou.

Liečba: Na liečbu genitálneho herpesu sa používa **acyklovir**.

Prevenia vertikálneho prenosu: Na prevenciu recidív výsevu v čase pôrodu sa odporúča *profylaktické podávanie acykloviru* v dávke 3x400mg denne od 36. týždňa gravidity ženám, ktoré mali primoinfekciu v gravidite a ženám, ktoré majú časté rekurentné infekcie. Pokiaľ má žena v čase pôrodu výsev na rodidlách odporúča sa *pôrod cisárskym rezom* a parenterálne podávanie acykloviru.

13.8 Parvovírus B 19 a gravidita

Megalerythema epidemicum alebo piata choroba je spôsobená parvovírom B 19. Infekcia sa vyskytuje v detskom veku, v gravidite zriedkavá. Charakteristickým prejavom je motýľovitý exantém na lícach a makulopapulózny exantém na trupe a extenzorovej strane končatín. Riziko vertikálneho prenosu infekcie na plod je okolo 30%. U infikovaného plodu dochádza k útlmu erytropoézy a anémii, v závažnejších prípadoch k asfyxii, hydropsu až potratu. V priaznivých prípadoch dochádza

k spontánnej úprave. Vírus nespôsobuje vznik vrodených chýb. Plod buď odumrie, alebo sa rodí bez poškodenia.

Diagnóza sa stanovuje na základe klinického obrazu a sérologického vyšetrenia protilátok triedy IgM, potvrdzuje sa PCR vyšetrením DNA v sére matky a v plodovej vode.

Prevenia vertikálneho prenosu: Skríning sa nerobí.

Liečba: Jedinou liečebnou možnosťou je intrauterinné podanie transfúzie erytrocytarnej masy. U termínových plodov možno zvážiť indukciu pôrodu, a následne podať transfúziu novorodencovi.

14. Vybrané zoonózy

MUDr.Ivana Hockicková, PhD., MUDr.Ondrej Zahornacký, PhD.

Úvod: Zoonóza je každé ochorenie alebo infekcia, ktorá sa môže preniesť prirodzeným spôsobom zo zvierat na človeka. V súčasnej dobe je známych približne 250 zoonóz. Zdrojom infekcie je zviera, ktoré môže byť asymptomatické, alebo môže javiť známky ochorenia. Typické pre zoonózy je, že sa ľahko šíria medzi zvieratami, ale prenosom na človeka sa infekčný proces obvykle končí. Interhumánny prenos je veľmi vzácny. Klinicky závažnou výnimkou je prenos ochorenia z chorej matky na dieťa počas gravidity, kde následky pre plod môžu byť fatálne.

Klasifikácia:

1. podľa ekosystému:
 - synantropne (domestikované) – zdrojom nákazy sú domáce zvieratá
 - exoantropne (sylvatické) – zdrojom nákazy sú divo žijúce zvieratá
2. podľa spôsobu prenosu:
 - prenášané vektormi
 - prenášané spoločenskými zvieratami
 - prenášané priamym alebo nepriamym kontaktom s hospodárskymi zvieratami
 - prenášané priamym alebo nepriamym kontaktom s divo žijúcimi zvieratami
3. podľa etiologického agens:
 - bakteriálne
 - vírusové
 - mykotické
 - parazitické
 -

Tabuľka 32 Prehľad zoonóz a zvierat, ktoré ich najčastejšie prenášajú

Živočích	Ochorenie
mačka	choroba z mačacieho škrabnutia, kamylobakteriáza, toxoplazmóza, toxokaróza, besnota
pes	yersinióza, toxokaróza, besnota
hlodavce (myš, potkan)	tularémia, leptospiróza, hantavírusové infekcie, lymfocytárna choriomeningitída
zajace	tularémia
vtáky, hydina	Salmonelóza, kamylobakteriáza, ornitóza, vtáčia chrípka
hospodárske zvieratá	Listerióza, brucelóza, yersinióza, kliešťová meningoencefalitída, Q-horúčka, mykobakteriáza
kliešť	kliešťová meningoencefalitída, tularémia, lymská borelióza, ehrlichioza

14.1 Lymská borelióza

Úvod: Lymská borelióza (LB) je zápalové multisystémové bakteriálne ochorenie, ktoré patrí medzi najčastejšie sa vyskytujúce zoonózy prenášané kliešťami. Postihuje kožu, nervový a muskuloskeletálny systém. Ochorenie dostalo názov podľa amerického mestečka Old Lyme, kde bol zaznamenaný vysoký výskyt ochorení kĺbov u detí, ktoré žili v lesnom prostredí a boli opakovane poštípané kliešťami. Pôvodca ochorenia bol objavený v roku 1982 Dr.Burgdorferom.

Etiológia: Pôvodcom LB sú gramnegatívne spirochéty patriace do komplexu *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Tento komplex zahŕňa minimálne 12 poddruhov. V Slovenskej republike boli diagnostikované ochorenia vyvolané *B.afzelii*, *B.garinii* a *B.bavariensis*. Jednotlivé borelie sa líšia antigénnou výbavou a afinitou k rôznym tkanivám. Sú to primárne extracelulárne patogény. Sú značne pohyblivé, voľne

prechádzajú epitelom, i hematoencefalickou bariérou, v priebehu niekoľkých dní sú schopné diseminovať celý organizmus.

Epidemiológia: Ide o **antropozoonózu** s ohniskovým výskytom. **Vektorom** ochorenia v našich zemepisných šírkach je kliešť rodu *Ixodes ricinus*, ktorý je aktívny od jari do neskorej jesene. **Prirodeným hostiteľom** v prírode sú drobné hlodavce, vtáky alebo vysoká zver. **Človek je náhodným hostiteľom**. Z človeka sa infekcia ďalej neprenáša, prenos z človeka na človeka nie je možný. Na prenos infekcie je potrebné **dlhé prisatie kliešťa**, aspoň 12-24hodín. Na Slovensku je asi 20% premorenie kliešťov boréliami. Riziko infekcie človeka po pricicaní kliešťa sa udáva na 5-10% a rastie s dĺžkou prisatia. Prenos borélií krvi cicajúcim hmyzom (komáre, ovady...) nebol nateraz jednoznačne dokázaný.

Patogenéza: Infekčný cyklus *Borrelia burgdorferi* zahŕňa kolonizáciu, infekciu kliešťa a prenos na človeka. Borélie žijú v tráviacom systéme kliešťa, po prisatí migrujú do slinných žliaz a prenos infekcie sa uskutočňuje prostredníctvom slín. Následne dochádza ku diseminácii, ktorá prebieha ako krvnou, tak aj lymfatickou cestou. Borélie môžu byť prítomné ako v koži, tak aj v CNS a v kĺboch.

Inkubačná doba: rozdielna v jednotlivých štádiách

Klinický obraz: Klinické prejavy sú heterogénne, multisystémové a môžu sa navzájom aj prekrývať. Rozdeľujeme ich do 3 štádií:

- a) prvé štádium – včasná lokalizovaná forma
- b) druhé štádium – včasná diseminovaná forma
- c) tretie štádium – chronická diseminovaná forma

Včasná lokalizovaná forma: typickým prejavom je **erythema migrans na koži** (migrujúci erytém), ktorý sa objavuje u 30-80% infikovaných. Inkubačná doba je 3-30dní (maximálne 90dní) od prisatia kliešťa. Ide o **erytém s centrálnym vyblednutím**, ktorý sa šíri do okolia (obrázok č.28). Väčšinou má 3-5cm, ale môže mať aj niekoľko desiatok centimetrov v priemere. Má kruhovitý alebo mapovitý tvar. Periférne okraje sú zreteľné, bez vyvýšenia nad úroveň kože. Koža je nebolestivá, mierne svrbivá. Erytémy sa môžu vyskytnúť aj na iných miestach na tele, preto migrujúci erytém. Zároveň môžu byť prítomné aj nešpecifické symptómy ako bolesti svalov, kĺbov, únava, bolesti hlavy a zväčšenie regionálnych uzlín.



Obrázok 28 Erythema migrans

Včasná diseminovaná forma:

- **kožná forma:** ak dôjde ku hematogénnemu rozsevu v koži, tvoria sa početné **erythema migrans multiplex**. Sú to erytémy rôznej veľkosti a nie sú v mieste pôvodného prisatia kliešťa.
- **boréliový lymfocytóm:** ide o lokálne postihnutie kože a podkožia edematózneho charakteru. Častejšie postihuje deti ako dospelých. Inkubačná doba je niekoľko týždňov až mesiacov. Predilekčným miestom je ušný lalôčik, nosové krídla, prsná bradavka alebo skrótum. Postihnuté miesto je červenofialovo zafarbené, je nebolestivé, mierne svrbivé.

- **lymská karditída:** vzácna, ale veľmi závažná forma. Inkubačná doba je 2-3 mesiace. Prejavuje sa ako náhle vzniknutá **A-V blokáda** (I.-III.stupňa) alebo iná porucha srdcového rytmu. Príznaky budú bolesti na hrudi, dušnosť, novozachytená arytmia na EKG.
- **lymská artritída:** prejavuje sa ako **opuch** jedného alebo viacerých **veľkých kĺbov** (mono/oligoartritída). Najčastejšie je postihnutý kolenný kĺb.
- **neuroborelióza:** je postihnutie CNS boréliovou infekciou. Inkubačná doba je 4-6 týždňov. Prejavuje sa ako serózna meningitída s alebo bez parézy tvárového nervu, encefalitída, myelitída alebo meningoradikulitída.

Chronická diseminovaná forma:

- **neskorá lymská artritída:** má monoartikulárny alebo oligoartikulárny charakter. Vzniká ak nie je včasné štádium liečené. Najčastejšie je postihnutý kolenný kĺb.
- **chronická neuroborelióza:** veľmi zriedkavá, dlhodobo pretrvávajúca encefalitída, encefalomyelitída alebo meningoencefalitída. Progreduje pomaly a primárne postihuje bielu hmotu mozgu.
- **acrodermatitis chronica atroficans:** pretrvávajúce začervenanie kože s léziami nad extenzormi končatín s cestovitým opuchom v začiatočnom štádiu. Lézie neskôr atrofujú, u časti pacientov sa vyvíja sklerotizácia kože.

Diagnostika: V diagnostike využívame **dôkaz špecifických protilátok** ELISA testom. Na konfirmáciu sa používa Western blot test, ktorý je presnejší a citlivejší. Včasné protilátky triedy IgM sa tvoria 3-6 týždňov od prisatia kliešťa, následne ich hladina klesá. Neskoré protilátky triedy IgG sa tvoria okolo 6-10.týždňa. Ich tvorba môže pretrvávať aj niekoľko rokov. Výška hladiny protilátok nezodpovedá vážnosti ani aktivite ochorenia. Prítomnosť protilátok bez klinického obrazu nie je dôvodom k liečbe. V diagnostike môžeme využiť aj **PCR**, ktoré detekuje boréliovú DNA. Najvyšší záchyt je v synoviálnej tekutine (diagnostika kĺbovej formy) a v biopotickej vzorke kože (diagnostika boréliového lymfocytómu). Neurologické formy boreliózy potvrdzujeme vyšetrením **likvoru**, ktorý odoberáme lumbálnou punkciou. V likvore sú zmeny svedčiace pre seróznu meningitídu, aj napriek tomu, že je to bakteriálne ochorenie (zvýšené lymfomononuklére, zvýšená proteínoráchia, normálna glykoráchia) a sú prítomné aj špecifické protilátky, ktoré sa tvoria skôr ako v sére.

Liečba: Antibiotická liečba má byť začatá u všetkých foriem, ak sú prítomné príznaky ochorenia. Voľba antibiotika závisí na veku, na lokalizácii klinických prejavov a na dĺžke ich trvania. S výnimkou aminoglykosidov, sú borélie citlivé na všetky antibiotiká. Kožné, kĺbné formy liečime **doxycyklínom**, **amoxicilínom**, alebo **azitromycínom**. Neurologické formy liečime **cefaspórínmi III.generácie** (cefotaxím alebo ceftriaxon). U detí je použitie doxycyklínu kontraindikované, preto volíme amoxicilín. U gravidných žien podávame betalaktámové antibiotiká. V žiadnom prípade neindikujeme antibiotickú liečbu len na základe pozitívneho výsledku protilátok bez klinických známk ochorenia.

Prevenia: Je možná len zabránením prisatia kliešťa pomocou ochranných odevov, repelentov. Už po prisatí kliešťa je potrebné ho čo najskôr odstrániť. Vakcinácia v súčasnosti nie je možná.

14.2 Listeriόza

Úvod: Listeriόza je **systémová infekcia**, ktorá v závislosti od funkcie imunitného systému môže prebiehať pod rôznym klinickým obrazom. Najčastejšie sa manifestuje **u jedincov s oslabeným imunitným systémom, u starších ľudí, onkologických pacientov a u tehotných žien**.

Etiológia: Vyvolávateľom je grampozitívna nesporelujúca baktéria **Listeria monocytogenes** z čeľade **Listeriaceae**. Je odolná voči vysokým koncentráciám soli a voči nízkym teplotám, dokáže sa množiť aj

pri teplote 4°C. Sérologickými metódami môžeme rozlíšiť 14 sérotypov, pričom viac ako 95% ochorení u človeka spôsobujú 3 sérotypy: 1/2a, 1/2b a 4b.

Epidemiológia: Listeriôza je **alimentárnou zoonózou**, teda sa prenáša potravinami. Najčastejšie nedostatočne tepelne upraveným kuracím, morčacím, rybacím mäsom, nepasterizovaným mliekom a výrobkami z takéhoto mlieka (napr. plesnivé syry), ale aj kontaminovanou zeleninou. Na Slovensku je výskyt sporadický a zvyčajne ide o ľahké formy ochorenia.

Patogenéza: Človek sa najčastejšie nakazí zjedením kontaminovanej potravy, výnimočne sa vstupnou bránou môže stať aj sliznica spojovky alebo urogenitálny trakt. Pri plnej funkcii imunitného systému k ochoreniu buď nedôjde, alebo prebehne bezpríznakovo. U imunokompromitovaných pacientov (onkologický pacient, sénium, prirodzený pokles bunkovej imunity u gravidnej ženy najmä v 3. trimestri) sa listérie šíria lymfatickými a krvnými cievami a prenikajú do tkanív. Majú afinitu ku CNS a u gravidnej ženy k placente a plodu. Gravidné ženy majú v porovnaní s bežnou populáciou 17x vyššie riziko listeriôzy.

Inkubačná doba: 24hodín – 70 dní. Líši sa v závislosti od klinickej formy ochorenia.

Klinický obraz: Klinický obraz môžeme rozdeliť do 3 skupín:

a) imunkompetentní pacienti

- ochorenie sa prejaví ako **febrilná gastroenteritída**. U pacienta sa rozvinie vodnatá hnačka bez patologických prímiesí s nevoľnosťou, ktorá trvá 1-3 dní. Sprievodnými symptómami môžu byť únava, bolesti hlavy, myalgie a atralgie.

b) imunokompromitovaní pacienti (ako sú onkologickí pacienti, HIV pozitívni pacienti, pacienti po transplantácii, ale aj alkoholici, diabetici, alebo ľudia starší ako 65 rokov)

- **bakteriémia a sepsa:** najčastejšia manifestácia invazívnej leptospirózy u imunokompromitovaných jedincov. Prejavuje sa predovšetkým horúčkou a nešpecifickými príznakmi. Pri neliečení môže spôsobiť infekciu CNS.
- **neurolisteriôza: meningitída, meningoencefalitída, encefalitída.** Druhá najčastejšia manifestácia invazívnej leptospirózy u imunokompromitovaných jedincov. Nástup ochorenia je subakútny s postupne narastajúcou únavou, horúčkou a bolesťami hlavy. Pridružujú sa meningeálne príznaky, poruchy vedomia a chôdze, kŕčovitý stav a poškodenie hlavových nervov.
- **lokalizované infekcie:** absces, endokarditída, osteomyelitída, artritída, peritonitída, pneumónia. Sú pomerne raritné.

c) gravidné ženy

- **septické ochorenie v gravidite.** U gravidnej ženy sa prejavuje ochorenie symptómami podobnými chrípke, horúčkami, niekedy aj meningitídou. Listérie prechádzajú placentou a infikujú plod. Ochorenie plodu je spojené s vysokou úmrtnosťou a často dochádza ku potratu, predčasnému pôrodu mŕtveho plodu, alebo narodeniu dieťaťa so známkami diseminovanej infekcie.
- **infekcia novorodenca.** Ak sa plod nakazí krátko pred pôrodom, dieťa sa rodí zdravé. Počas prvých dní života sa rozvinie listeriová sepsa, pneumónia a/alebo meningitída s vysokou mortalitou.

Diagnostika: V laboratórnom obraze dominujú zvýšené zápalové parametre a leukocytóza s neutrofilou. Na dôkaz infekcie CNS je potrebné realizovať lumbálnu punkciu. Likvor bude slabo skalený, vyteká pod zvýšeným tlakom, laboratórne bude prítomná hypoglykorachia, hyperproteinorachia a pomnoženie polymorfonukleárov. Listériu dokážeme priamym dôkazom – **kultiváciou** na bežných kultivačných pôdach. Vhodnou vzorkou môže byť krv, likvor, amniónová

tekutina a gynekologické materiály. Sérologické vyšetrenie sa nepoužíva, keďže sa listérie množia intracelulárne a stimulácia protilátkovej odpovede je nízka.

Liečba: Kauzálna liečba je antibiotická. Liekom prvej voľby je ampicilín, alebo penicilín v kombinácii s gentamicínom. Použiť môžeme aj trimetoprim/sulfametoxazol alebo meropeném. Cefalosporíny sú na liečbu listérieovej infekcie nevhodné pre rezistenciu.

Prevencia: Dôležité je dodržiavať základné zásady hygieny, dodržiavať teploty pri tepelnom spracovaní mäsa, nekonzumovať nepasterizované mlieko a výrobky z neho. Vakcinácia nie je dostupná.

14.3 Leptospiróza

Úvod: Leptospiróza je akútne, bakteriálne septické ochorenie s príznakmi zo strany CNS, obličiek a pečene. Iný názov ochorenia je krysia žltáčka. Pôvodca ochorenia je baktéria *Leptospira*, jej názov je zložený z gréckeho leptos (tenký) a latinského spira (špirála). Ochorenie bolo popísané v r. 1886 Weillom.

Etiológia: Leptospiry sú tenké špirálovité pohyblivé spirochéty, ktoré patria do čeľade Spirochetaceae, pričom na základe štruktúry sa dnes rozlišuje 250 rôznych sérovarov, tie sú zadelené do 23 druhov. Na Slovensku sa zaznamenal výskyt 16 rôznych sérovarov, z ktorých najčastejšie sú: *Leptospira icterohaemorrhagiae* (pôvodca Weilovej choroby), *Leptospira grippothyphosa* (pôvodca poľnej horúčky), *Leptospira pomona* (pôvodca horúčky chovateľov prasiat), *Leptospira sejroe* a *Leptospira bratislava* (primárne adaptované na prasatá).

Epidemiológia: Rezervoárom ochorenia je 150 druhov cicavcov, pričom infikujú predovšetkým **hlodavce**, ale aj domáce zvieratá. U infikovaných zvierat leptospiry chronicky osídľujú vylučovací systém a vylučujú sa močom. V prírode ich môžeme nájsť v rybníkoch, riekach, kalužiach, v kanalizácii a vo vlhkej pôde. Prenos môže byť buď priamym kontaktom s infikovanými zvieratami alebo **vodou kontaminovanou močom zvierat**. Ľudia sú náhodným hostiteľom. Predstavujú riziko predovšetkým pre pracovníkov kanalizácií, v živočíšnej výrobe, v poľnohospodárstve alebo v mäsokombinátoch. Vyšší výskyt je v rozvojových a tropických krajinách s horším hygienickým štandardom. Na Slovensku je výskyt sporadický.

Patogenéza: Po infekcii leptospiry prenikajú do krvného obehu a rýchlo sa rozšíria do celého organizmu, vrátane CNS. Najviac infikujú pečeň, kde spôsobujú centrilobulárnu nekrózu hepatocytov. Poškodzujú endotel kapilár a vyvolávajú vaskulitídu. Zároveň leptospira produkuje toxíny, ktoré poškodzujú obličky a spôsobujú intersticiálnu nefritídu, ktorá môže viesť ku zlyhaniu obličiek. V pľúcach je poškodenie spôsobené drobnými hemorágiami.

Inkubačná doba: 6-20 dní.

Klinický obraz: Priebeh ochorenia sa líši podľa sérotypu:

- **Weillova choroba** (vyvolávateľ *Leptospira icterohaemorrhagiae*) je akútne febrilné ochorenie sprevádzané **poškodením pečene, obličiek a pľúc**. Ochorenie začína vysokými kolísajúcimi horúčkami (38-40°C), bolesťami hlavy, triaškou a myalgiami. U pacienta sa následne rozvíja ikterus, hepatosplenomegália, pruritus kože, nevoľnosť, nauzea a zvracanie. Poškodenie obličiek sa prejaví oligúriou až anúriou. Môžu sa objaviť aj krvácivé prejavy na koži a slizniciach (drobné petechie), meningitída a príznaky pľúcneho poškodenia (suchý kašeľ, dyspnoe). Závažnou komplikáciou môže byť rozvoj diseminovanej intravaskulárnej koagulopatie, myokarditída, pečeňové a obličkové zlyhanie, kedy je pacient v priamom ohrození života.

- **poľná horúčka** (vyvolávateľ *Leptospira grippothyphosa*) je miernejšia forma leptospirózy. Prejavuje sa horúčkou, bolesťami hlavy, zimnicou, myalgiami. Môžu byť prítomné aj psychotické prejavy a zmätenosť pri vysokých horúčkach. Typickým nálezom je aj konjunktivitída bez exsudátu. Po týždni ochorenie ustupuje. U malej časti chorých po niekoľkodňovej asymptomatickej fáze, nastupujú opätovne horúčky s prejavmi seróznej meningitídy (bolesti hlavy, stuhnutosť šije, zvracanie).

Diagnostika: Laboratórne v krvnom obraze bude leukocytóza s neutrofiliiou a nízka hladina trombocytov. Pečeňové poškodenie sa prejaví miernou eleváciou aktivity pečeňových enzýmov a vysokými hladinami konjugovaného bilirubínu. Zároveň bude prítomná výrazná elevácia urey a kreatinínu, zvýšené budú aj zápalové parametre. V prípade rozvoja meningitídy realizujeme lumbálnu punkciu, kde budú známky seróznej meningitídy (zvýšené lymfomononukleáry, zvýšená proteínoráchia, normálna glykoráchia). Na potvrdenie diagnózy používame sérologické testy metódou ELISA s potvrdením protilátok alebo priamy dôkaz PCR z krvi alebo likvoru.

Liečba: Terapia spočíva v antibiotickej liečbe, ktorú je potrebné zahájiť čo najskôr, aj pri podozrení na leptospirózu. Ľahké formy liečime **doxycyklínom**, **azitromycínom** alebo amoxicilínom. Weillovu chorobu liečime intravenóznym **penicilínom G** alebo **ceftriaxonom**. Ťažké prípady si vyžadujú hospitalizáciu na JIS a nezriedka je potrebná aj hemodialýza alebo peritoneálna dialýza.

Prevencia: Vakcinácia nie je bežne dostupná. Je dôležité konzumovať iba pitnú vodu, dodržiavať základné pravidlá hygieny. Dôležitá je deratizácia ľudských obydlií a zabezpečenie adekvátneho odpadového systému. U ľudí, ktorí boli v kontakte s kontaminovanou vodou a ešte sa u nich nerozvinulo ochorenie je možné zahájiť chemoprofylaxiu doxycyklínom.

14.4 Brucelóza

Úvod: Brucelóza je vysokoinfekčné zoonotické **systemové ochorenie**, ktoré môže postihnúť akýkoľvek orgán. Prvé ochorenia boli popísané už v roku 1751 ako **undulujúca horúčka** pre svoj prirodzený priebeh. Baktéria *Brucella* bola pomenovaná podľa vojenského chirurga Davida Bruca, ktorý baktériu izoloval zo sleziny svojich pacientov. Je to primárne ochorenie zvierat, ktoré napáda orgány bohaté na cukor erythriol (mliečne žľazy, maternica, nadsemenník).

Etiológia: Brucely sú malé Gram negatívne nepohyblivé kokobacily. V ľudskom organizme sa správajú ako fakultatívne intracelulárne patogény. U ľudí vyvolávajú ochorenia 4 druhov: *B.abortus* (z hovädzieho dobytku), *B.melitensis* (z oviec a kôz), *B.suis* (z ošípaných) a *B.canis* (zo psov). Najviac invazívnou a patogénnou pre človeka je *B.melitensis*.

Epidemiológia: Rezervoárom sú vyššie spomenuté zvieratá, ktoré brucely vylučujú mliekom, močom a vo veľkých množstvách sa nachádzajú v placentе, plodovej vode a plodových obaloch zvierat. Ide o typickú zoonózu, na ľudí sa prenáša konzumáciou nepasterizovaného ovčieho alebo kozieho mlieka, priamym kontaktom s infikovaným zvieratom, prienikom exkrétov zvierat cez drobné kožné rany alebo očné spojovku. Výnimočne sa môže preniesť aj vdýchnutím kontaminovaného aerosólu. Ochorenie sa vyskytuje celosvetovo, ale najväčší počet prípadov je v oblasti Stredomoria. Na Slovensku je výskyt ochorenia vzácny, v rozvinutých krajinách je takmer eradikovaná. Rizikovou skupinou sú ľudia, ktorí profesionálne pracujú so zvieratami (farmári, veterinári, mliekari), ale aj laboratórni pracovníci.

Patogenéza: Po preniknutí do organizmu brucely sú pohltené granulocytmi a monocytmi a sústreďujú sa do lymfatických uzlín, kde vo vnútri bunky proliferujú. Následne sú uvoľňované, prenikajú do krvného obehu a migrujú predovšetkým do lymforetikulárnych orgánov (slezina, kostná dreň, pečeň, semenníky), ale môžu napadnúť akýkoľvek orgán.

Inkubačná doba: 1-4 týždne.

Klinický obraz: Klinický obraz je závislý od druhu brucel, ako aj od funkcie imunitného systému infikovaného. Môže prebiehať asymptomaticky, akútne (trvajúca menej ako 8 týždňov), subakútne (8-52 týždňov) ale aj chronicky (viac ako 52 týždňov). Vzhľadom na široké spektrum príznakov v závislosti od napadnutého orgánu, sa toto ochorenie nazýva aj „veľký imitátor“. *B.melitensis* vyvoláva tzv. **maltskú horúčku**, ktorá sa vo väčšine prípadov prejaví **undulujúcou horúčkou**. Telesná teplota sa pomaly zvyšuje, následne pozvoľna klesá, nasleduje interval bez horúčky, a takto sa to strieda aj niekoľko týždňov. Medzi ďalšie príznaky patria atralgie, únava, profúzne potenie, nechutenstvo a lumbalgie. U pacienta pozorujeme hepatosplenomegáliu, periférnu artritídu, opuchy semenníkov a lymfadenopathiu. Z neuropsychických príznakov sa môžu vyskytovať závrate, bolesti hlavy, poruchy chôdze, únava a depresie. Postihnutý môže byť aj gastrointestinálny systém (zvracanie a hnačky), kardiovaskulárny systém (endokarditída, perikarditída, myokarditída) a urogenitálny systém (neplodnosť). Infekcie gravidných žien môžu viesť ku potratom, predčasným pôrodom alebo pôrodom mŕtvonarodených detí. *B.abortus* u ľudí postihuje predovšetkým pohybový systém a spôsobuje zápal sakroiliakálneho kĺbu, označuje sa ako **Bangova choroba**. *B.suis* má závažný priebeh v podobe sepsy a abscesov v slezine a pečeni. Prehľad orgánových prejavov brucelózy je uvedený v tabuľke č.33.

Tabuľka 33 Prehľad orgánových prejavov brucelózy

Orgánové prejavy	
Gastrointestinálne	nechutenstvo, zvracanie, hnačka, ileitída
Hepatobiliárne	granulomatózna hepatitída, pečeňový absces, cholecystitída, pankreatitída
Kardiovaskulárne	endokarditída, perikarditída, myokarditída, aneurizma aorty
Urogenitálne	nefritída, glomerulonefritída, pyelonefritída, orchitída, neplodnosť, potraty
Pulmonálne	bronchopneumónia, pľúcny absces
Neuropsychické	meningitída, myelitída, závrate, poruchy chôdze, únava, depresie
Muskuloskeletálne	sakroileitída, spondylodyscitídy, osteomyelitídy, atritídy
Kožné	exantémy, petechie, abscesy
Očné	uveitída, iridocyklitída, keratitída

Diagnostika: Štandardom v diagnostike je sérologické vyšetrenie. Na definitívne potvrdenie diagnózy môžeme použiť PCR v krvi, alebo v inej telesnej tekutine event. tkanive podľa klinického obrazu.

Liečba: Liekom voľby je doxycyklín, gentamicín alebo flurochinolóny.

Prevenia: Je založená na dôslednom odstránení brucelózy u zvierat. U človeka vakcinácia nie je dostupná, ale je možné očkovať zvieratá.

14.5 Q-horúčka

Úvod: Q-horúčka je vysokoinfekčné zoonotické ochorenie, ktoré prvýkrát bolo popísané v r.1937 u zamestnancov bitúnku v austrálskom Brisbane. Keďže sa nepoznal pôvodca ochorenia, bolo popísané z angl. slova query – otázka.

Etiológia: Vyvolávateľom je baktéria *Coxiella burnetti*, Gram negatívny kokobacil.

Epidemiológia: Rezerovárom v prírode sú drobné hlodavce. Na infekciu je vnímavý predovšetkým hovädzí dobytok, ale aj ovce, kozy a doma chované zvieratá ako psy a mačky, ktoré sa nakazia poštipaním kliešťa. Človek sa nakazí konzumáciou **zle tepelne upraveného mäsa**, ale aj **vdýchnutím kontaminovaného prachu** vznikajúceho pri spracovaní ovčej vlny, zvieracími kožami. Veľké množstvo baktérií vylučujú nakazené zvieratá pričom infekčná dávka potrebná k nakazeniu je veľmi nízka. Ohrození sú predovšetkým profesionálni pracovníci, ktorí pracujú so zvieratami. Výskyt na Slovensku je veľmi vzácny, až raritný.

Patogenéza: Cieľovými bunkami sú makrofágy, prostredníctvom ktorých sa rozšíria do pečene, sleziny, pľúc a kostnej drene. V orgánoch dochádza ku tvorbe granulómov.

Inkubačná doba: 14-21 dní.

Klinický obraz: Ochorenie môže prebiehať akútne alebo chronicky. U imunokompetentných jedincov môže prebehnúť aj asymptomaticky. Ak dôjde ku nákaze vdýchnutím, prejaví sa ochorenie **pľúcnou formou**. Začína nešpecifickými chrípkovými príznakmi, následne sa pridruží kašeľ, bolesti na hrudníku a známky atypickej pneumónie. V najťažších prípadoch sa môže rozvinúť až syndróm akútnej respiračnej tiesne. U ľahkých foriem bez rozvoja pneumónie hovoríme o **chrípkovej forme**. Ak sa človek nakazí kontaminovanou potravou rozvíja sa **gastrointestinálna forma**, kde v klinickom obraze dominuje akútna hnačka. Ďalšou formou môže byť **granulomatózna hepatitída**, ktorá sa prejavuje únavou, horúčkou, hepatomegáliou a eleváciou aktivity hepatálnych transamináz, pričom ikterus je vzácny. Priebeh môže byť skomplikovaný rozvojom meningoencefalitídy, endokarditídy alebo myokarditídy.

Diagnostika: Laboratórny nález bude závisieť od klinického obrazu, dochádza ku vzostupu zápalových parametrov. Vzhľadom na ťažkú kultiváciu a vysoké riziko laboratórnej nákazy sa kultivácia bežne nerobí. Na diagnostiku používame **sérologické testy**.

Liečba: Antibiotickú liečbu zahajujeme čím skôr. Liekom voľby je **doxycyklín**. U gravidných žien alebo detí volíme trimetoprim/sulfametoxazol.

Prevencia: Pasterizácia a správna tepelná úprava mäsa je základom prevencie.

14.6 Mor

Úvod: Je ohrozujúce zoonotické infekčné ochorenie, ktoré v minulosti spôsobovalo smrtiace epidémie a pandémie. Podľa dostupných údajov za posledných 1500 rokov spôsobilo 3 veľké pandémie. Tie za sebou zanechávali veľké počty mŕtvych. Prvá pandémia bola pravdepodobne na základe historických dokumentov tzv. **Justiniánov mor** (iný názov Antický mor, 527-565 n.l.), po ktorej ostal mor v Európe 200 rokov endemický. Jednou z najsmrteľnejších pandémií v histórii ľudstva bola 2.morová pandémia nazývaná aj **Čierna smrť** (1346-1353 n.l.). Infekcia bola do Európy zavlečená z talianskeho prístavu Messina, do ktorého vplávali lode plné mŕtvych ľudských tiel a potkanov, následne sa mor rozšíril do celej Európy. Predpokladá sa, že zabila 30-60% svetovej populácie. V priebehu ďalších storočí sa opakovali menšie epidémie. Treťou pandémiou bol **Čínska pandémia moru** v roku 50tych rokoch 18.storočia. Počas tejto pandémie bol objavený pôvodca ochorenia Alexandrom Yersinom. Následne bola baktéria podľa neho pomenovaná.

Etiológia: Vyvolávateľom ochorenia je **Yersinia pestis**. Ide o bezbičkovitú Gram negatívnu baktériu,

Epidemiológia: Prirodzeným rezervoárom *Y.pestis* v prírode sú hlodavce, najmä svište. Prirodzeným hosťiteľom je **potkan čierny**. Človek je len náhodný hosťiteľ, pričom na človeka sa *Y.pestis* prenáša poštipaním blchou **Xenopsylla cheopsis** (Blcha morová). Zároveň ku prenosu nákazy môže dôjsť aj vzdušnou cestou (pri kašli infikovanej osoby) alebo fekálno-orálnym prenosom (kontaminovaná voda a jedlo). Výnimočne sa môže preniesť aj priamym kontaktom, vrátane sexuálneho prenosu. V súčasnosti sa mor vyskytuje sporadicky po celom svete, prevažne v tropických krajinách, event. v krajinách s nízkym hygienickým štandardom, kde potkany žijú v blízkosti ľudských obydľí. Posledná väčšia epidémia bola v r. 2017 na Madagaskare, kde bolo 2417 potvrdených prípadov a 209 mŕtvych. Na Slovensku sa v posledných desaťročiach mor nevyskytoval.

Patogenéza: Yersínie prežívajú v tráviacom trakte blchy, ktorá následne cicá krv na hosťiteľovi. Počas cicania dochádza ku prenosu ochorenia. Následne je yersínia fagocytovaná a zavlčená do spádových lymfatických uzlín, kde sa ďalej rozmnožuje extracelulárne a spôsobuje ťažké zápalové zmeny. Dochádza ku hemoragickým nekrózam a deštrukcii tkaniva. Pri vdýchnutí patogéna je yersínia zanesená do mediastinálnych uzlín a pri ingestii do mezenterických uzlín.

Inkubačná doba: 1-7 dní (v závislosti od klinickej formy).

Klinický obraz: V klinickom obraze rozlišujeme 6 foriem moru.

- **bubonická forma** (uzlinový mor) – v spádovej oblasti pohryzenia vzniká hnisavá lymfadenopatia bez lymfagoitídy. Lymfatické uzliny sú zväčšené, zapálené a veľmi bolestivé, prominujú nad úroveň kože, na pohmat sú teplé. Starší názov takto zmenených uzlín je **bubo**, preto bubonická forma. Zároveň sú prítomné celkové príznaky ako horúčka, zimnica a triašky, slabosť, schvätenosť. Pri neliečení môže progredovať do ďalších foriem.
- **plúcna forma** – klinicky prebieha ako veľmi ťažká pneumónia so znakmi rozpadu tkaniva. Pacient je schvätený, dyspnoický, tachypnoický, vykašľava husté krvavé hlieny. Veľmi rýchlo progreduje do respiračného zlyhania.
- **gastroenterická forma** – akútne hnačkovité ochorenie so zvracaním, bolesťami a krvavými hnačkami
- **faryngeálna forma** – hnisavá cervikálna lymfadenitída prejavujúca sa horúčkami a bolesťami hrdla
- **meningitická forma** – porucha vedomia, horúčky a hnisavá meningitída
- **septická forma** – vzniká generalizáciou infekcie hematogénnou cestou. Ochorenie veľmi rýchlo progreduje. Pacient je febrilný, schvätený, agitovaný so všetkými klinickými znakmi sepsy. Pri neliečení sa rozvíja septický šok so zlyhávaním orgánov. Závažnou komplikáciou je diseminovaná intravaskulárna koagulopatia, ktorá vedie ku akrálnym nekrózam – „čierna smrť“.

Diagnostika: Laboratórne sú prítomné známky ťažkej bakteriálnej infekcie (leukocytóza s neutrofiliiou, vysoké zápalové parametre). Diagnózu potvrdíme **kultiváciou** aspirátu z buba, krvi alebo likvoru. Využiť môžeme aj sérologický dôkaz protilátok alebo PCR.

Liečba: Liečba musí byť začatá okamžite. Liekom voľby je doxycyklín, gentamicín alebo fluorochinolóny.

Prevenia: Základom prevencie je vyhýbať sa oblastiam kde sa vyskytuje mor, dôsledná deratizácia a dezinfekcia ľudských obydľí. K dispozícii je aj vakcína, ktorá však nechráni pred plúcnou formou a chráni pomerne krátkodobo. Postexpozične môžeme zahájiť antibiotickú liečbu doxycyklínom.

14.7 Toxoplazmóza

Úvod: Toxoplazmóza je **zoonóza** spôsobená **parazitom**. Je to jedno z najbežnejších parazitárnych ochorení. Prvýkrát bola popísaná ako pôvodca ochorenia u 11-mesačného postihnutého dieťaťa s kongenitálnou toxoplazmózou v roku 1923. Je to ochorenie, ktoré je nebezpečné predovšetkým pre imunokompromitovaných ľudí a pre gravidné ženy, pretože môže spôsobiť ťažké poškodenie plodu.

Etiológia: *Toxoplasma gondii* je vnútrobunkový parazit. Jeho životný cyklus je pomerne komplikovaný.

Epidemiológia: Definitívnym hostiteľom je mačka. Človek a iné cicavce sú náhodným medzihostiteľom. K nákaze človeka môže dôjsť niekoľkými spôsobmi. Pri kontakte s mačacími fekáliami (napr. čistenie mačacích záchodov) môže človek **prehltnúť parazity**. Ďalším spôsobom je **konzumácia infikovaného surového mäsa**, nepasterizovaného mlieka alebo výrobkov z neho, konzumáciou kontaminovanej zeleniny alebo ovocia. Špecifickou formou toxoplazmózy je **kongenitálna forma**, pri ktorej parazit infikuje plod počas gravidity, keďže prechádza placentou. Podľa posledných údajov je infikovaných približne 30-35% svetovej populácie, v EÚ podľa odhadov WHO je premorenosť populácie približne 20%. Na Slovensku je to obdobne približne 20%, pričom v posledných rokoch má klesajúci trend. Gravidné ženy podstupujú v 1. trimestri tehotenstva skríning na skoré odhalenie novej infekcie.

Patogenéza: V črevách mačky prebieha nepohlavné rozmnožovanie parazita (schizogónia) a následne pohlavné rozmnožovanie (gamagónia). Výsledkom sú **oocysty**, ktoré mačka 7-20 dní po nájaze vylučuje extrementami. Čerstvo vylúčené oocysty nie sú infekčné, musia dozrieť vo vonkajšom prostredí. Ako medzihostiteľa môže parazit využiť prakticky všetky teplotné cicavce, vrátane človeka. Po nájaze sa v čreve medzihostiteľa z oocyst uvoľňujú **sporozoity**, ktoré prenikajú cez črevnú stenu a krvou sa dostávajú do orgánov. Tam napádajú bunky a intenzívne sa rozmnožujú a tvoria tzv. **pseudocysty**. Tieto rýchlo sa množiace formy nazývame **tachyzoity**. Na infekciu reaguje imunitný systém medzihostiteľa, ktorý začína tvoriť protilátky, množenie sa spomalí až zastaví. V pseudocystách ostávajú pomaly sa množiace **bradyzoity** do konca života medzihostiteľa. Ak však dôjde ku imunodeficiencii (napr. HIV infekcia), parazit sa reaktivuje a znova sa začína intenzívne množiť. Vzhľadom na to, že v tele človeka nevie toxoplazma dokončiť svoj rozmnožovací cyklus pohlavným rozmnožovaním, nedochádza ku tvorbe a vylučovaniu oocyst a infikovaný človek nie je zdrojom infekcie.

Inkubačná doba: 1-3 týždne.

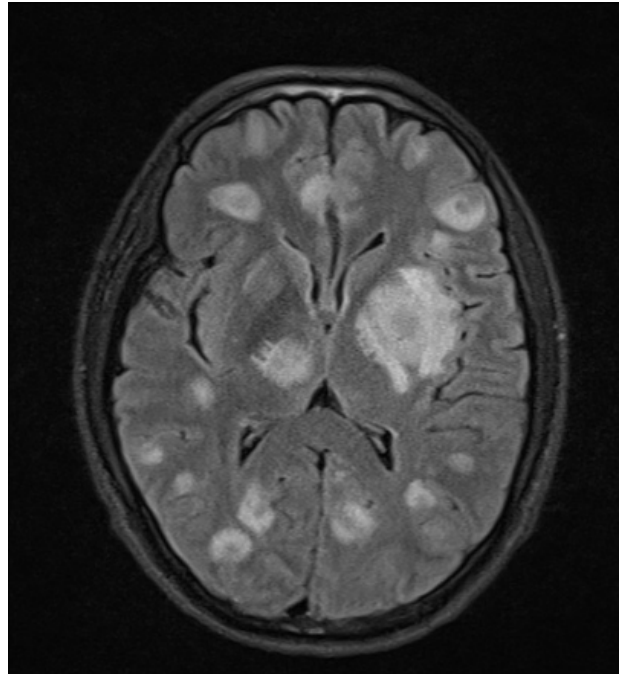
Klinický obraz: Klinicky rozpoznávame **vrodenú** (kongenitálnu) a **získanú** (akvirovanú) toxoplazmózu.

Priebeh získanej toxoplazmózy bude závisieť od funkcie imunitného stavu hostiteľa.

a) získaná toxoplazmóza

- **akútna forma** u imunokompetentného človeka bude prebiehať u približne 80-90% pacientov **asymptomaticky**, alebo pod obrazom ľahkého **chrípke-podobného ochorenia** (bolesti hlavy, únava, mierne zvýšené teploty) Zároveň budú zväčšené lymfatické uzliny, ktoré sú málo bolestivé, preto akútna forma môže byť ľahko prehliadnutá. U imunokompromitovaného človeka prebieha ako akútne horúčnaté ochorenie s lymfadenopatiou, ktoré sa môže diseminovať a spôsobiť komplikácie ako pneumónia, encefalitída, myokarditída alebo hepatitída.

- následne ochorenie prechádza do **latentného štádia**, pričom u imunokompetentných ostáva v tomto štádiu do konca života. Latentná forma u ľudí s normálnou funkciou imunitného systému je úplne asymptomatická, budú len pozitívne protilátky v krvi. Sú udávané aj psychické zmeny (depresie, úzkosti, syndrómy vyhorenia), ktoré môžu súvisieť s latentnou formou toxoplazmózy.
- u imunokompromitovaných pacientov v dôsledku oslabenia funkcie imunitného systému dochádza k **reaktivácii infekcie**. Prejavuje sa **zápalovými procesmi CNS, encefalomyelitídou, chorioretinitídou**, ale aj pneumonitídou alebo myokarditídou. Na CT mozgu môžeme vidieť početné lézie obklopené edémom (obrázok č.29). Postihnutie CNS sa prejaví bolesťami hlavy, kŕčmi, poruchami vedomia a správania, poruchami chôdze, rôzne psychické poruchy, poruchy videnia a rôzne neurologické poruchy. Akákoľvek zmena v neurologickom náleze u imunokompromitovaného pacienta môže byť spôsobená reaktiváciou latentnej toxoplazmózy.



Obrázok 29 Toxoplazmóza mozgu

b) vrodená toxoplazmóza

Ku infekcii plodu dochádza počas primárnej akútnej infekcii matky. Parazit prechádza placentou a infikuje plod. Pravdepodobnosť nákazy v 1. trimestri je nízka, ale poškodenie plodu je najťažšie, často končí potratom. Ak tehotenstvo pokračuje, u dieťaťa vzniká mikroftalmia, mikrocefalus, hydrocefalus, slepota, hepatitída. Ako tzv. **Sabinovu triádu** označujeme kalcifikácie mozgu, hydrocefalus a bilaterálnu chorioretinitídu. Čím vyššie štádium tehotenstva, tým je vyššia pravdepodobnosť infekcie plodu, ale menší rozsah poškodenia. Najčastejšie sa prejaví ako chorioretinitída, ktorá sa rozvíja v detstve alebo v dospelosti. **Chorioretinitída** (očná toxoplazmóza) je závažným prejavom ochorenia, kde sú prítomné zápalové zmeny sietnice, charakterizovaná prítomnosťou oválnych žltkavých lézií na očnom pozadí. Medzi ďalšie príznaky patrí mentálna retardácia, kŕče, spasticita a rôzne ďalšie neurologické ťažkosti.

Diagnostika: Môžeme použiť priamy dôkaz parazita v krvi, telesných tekutinách (napr. plodová voda) pomocou PCR. Tento test sa však používa výnimočne. Najčastejšie v bežnej praxi využívame nepriamy dôkaz špecifických protilátok triedy IgM a IgG. Protilátky IgM svedčia pre akútnu infekciu a objavujú sa asi týždeň po infekcii a ich pozitivita môže pretrvávajúť aj niekoľko mesiacov. IgG protilátky sa začínajú tvoriť približne 2 týždne po infekcii a svedčia o latentnej alebo prekonanej infekcii, pretrvávajú do konca života. V prípade podozrenia na neurotoxoplazmózu je potrebné doplniť zobrazovanie vyšetrenia (CT alebo MRI mozgu), kde budú prítomné bilaterálne početné lézie na rozhraní šedej a bielej hmoty s rozsiahlym perifokálnym edémom. Novorodenec matky, ktorá prekonala toxoplazmózu v gravidite, má po narodení vyšetrený mozog ultrasonograficky, kde môžu byť prítomné kalcifikácie.

Liečba: Asymptomatická a akútna forma u imunokompetentného človeka nevyžaduje špecifickú liečbu. V prípade akútnej infekcie u gravidnej ženy sa odporúča umelé prerušenie gravidity. Liečbu začíname u gravidných žien, ak sa rozhodnú pokračovať v gravidite, u detí s vrodenou infekciou

a u imunokompromitovaných pacientov. U gravidných žien používame do 15.týždňa tehotenstva **spiramycín**, následne kombináciu **pyrimetamín+sulfadiazin** a **kyselinú listovú** do konca gravidity. U imunokompromitovaných pacientov a detí sa používa kombinácia pyrimetamín+sulfadiazin. Alternatívou je **klindamycín** alebo **atovaquon**. Neurotoxoplazmózu liečime rovnakou kombináciou, je ju však potrebné zahájiť okamžite a v dĺžke aspoň 6 týždňov. V prípade ťažkej očnej toxoplazmózy je potrebné ku uvedeným liekom pridať aj prednizón.

Prevenia: Základom prevencie je vyhýbať sa kontaktu s mačkami, predovšetkým s mačiatkami v gravidite, nekonzumovať surové, nesprávne tepelne upravené mäso, umývať ovocie a zeleninu. V prípade HIV pozitívnych osôb pri poklese CD4+ T-lymfocytov pod 100/ul začíname profylaxiu kotrimoxazolom. V prípade, že sa hladina CD4+ T lymfocytov neupravuje, profylaxiu užíva pacient doživotne.

14.8 Besnota (rabies)

Úvod: Besnota predstavuje závažné, život ohrozujúce ochorenie, ktoré má v prípade postihnutia CNS (vírusová encefalitída) 100% úmrtnosť. Besnota je jednou z najstarších známych chorôb v histórii ľudstva. Vo svete na toto ochorenie ročne zomrie až 70 000 ľudí. V minulosti sa ľudia besnoty tak báli, že po uhryznutí potenciálne besným zvieraťom mnohí spáchali samovraždu. Pasteurova vakcína proti besnote z roku 1885 viedla v rozvinutých krajinách k takej intenzívnej profylaxii, že napríklad v Spojených štátoch amerických došlo za posledné dve desaťročia len k dvom úmrtiam na besnotu, menej rozvinuté krajiny také šťastie však nemajú.

Etiológia a epidemiológia: Pôvodcom ochorenia je vírus besnoty z čeľade *Rhabdoviridae* z rodu *Lyssavirus*. Rezervoárom vírusu môže byť akýkoľvek cicavec. Ochorenie sa najčastejšie šíri prostredníctvom uhryznutia najmä voľne žijúcim, divokým infikovaným zvieraťom (liška, jazvec, netopier, mýval atď.). K prenosu infekcie však môže dôjsť po kontakte infikovaných slín s kožnými alebo slizničnými oderkami. Medzi ďalšie cesty prenosu infekcie patrí vdýchnutie vírusu v aerosólovej forme, požitie, transplacentárny prenos a dokonca aj prenos infekcie prostredníctvom orgánových transplantácií.

Patogenéza: Po vzniku infekcií dochádza v mieste pohryznutia k množeniu vírusu (najmä v svalovom tkanive). Následne prechádza rabdovírus prostredníctvom periférnym nervom postupne až do CNS, čo potom vedie k rozvoju encefalomyelitídy. Je zaujímavé, že po rozšírení vírusu z periférnych nervov do CNS sa neskôr opäť vracia späť do periférneho nervového systému, pričom preniká najmä do dobre inervovaných oblastí (napr. slinné žľazy).

Inkubačná doba: je rôzna od 10 dní až po 18 mesiacov v závislosti od miesta pohryznutia.

Klinický obraz: Prvé klinické príznaky sú nešpecifické (**prodromálna fáza**) - horúčka, malátnosť, bolesť hlavy, svalov a kĺbov. Objaviť sa môže kašeľ, hnačky, vracanie a bolesti brucha. Častým príznakom je aj brnenie v mieste uhryznutia počas prvých dní a postupne sa zvyšujúca lokálna ale aj celková podráždenosť. K týmto benigným symptómom sa môžu neskôr pridružiť rôzne psychiatrické poruchy ako je úzkosť, prípadne agitácia alebo delírium, nespavosť, nočné mory, depresia atď.

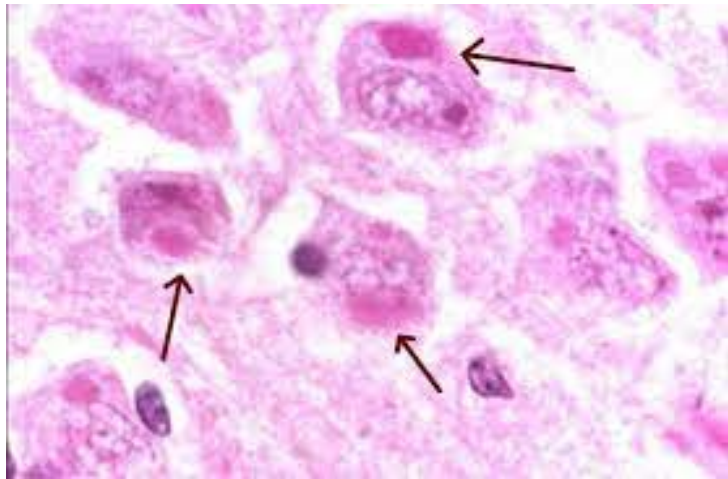
Po prodromálnej fáze ochorenie prechádza do **fázy akútnej neuroinfekcie**, ktorá má príznaky seróznej meningoencefalitídy – dezorientácia, halucinácie, neprimerané správanie, nekľud. Typické je zvýšené slinenie - hypersalivácia a hydrofóbia - intenzívny spazmus hltanových svalov už len pri pohľade, chuti alebo zvuku vody – zúrivá forma besnoty.

Ak v klinickom obraze dominuje svalová paralýza – obrny svalov končatín, hemiplégia atď. hovoríme o tichej (nemej) forme besnoty. Pri oboch formách ochorenia sa môže vyskytnúť horúčka,

parestézie, nuchálna rigidita, svalové fascikulácie, fokálne a generalizované kŕče a hyperventilácia. Nakoniec vírus spôsobuje úplné zlyhanie celého CNS, zlyhanie dýchania kómu a nakoniec smrť.

Medzi faktory určujúce čas nástupu klinických príznakov patrí vírusová nálož, miesto expozície a rozsah hryznej rany. Vírus v konečnom dôsledku ovplyvňuje celý centrálny nervový systém, závažnejšie postihuje najmä mozgový kmeň. Akonáhle sa objavia klinické príznaky je besnota všeobecne smrteľná.

Diagnostika : Základom diagnostiky besnoty je najmä detekcia antigénu besnoty, protilátok, vírusovej RNA, prípadne priama izolácia vírusu. Na diagnostiku besnoty ante-mortem (pred smrťou) u ľudí je potrebných niekoľko testov. Diagnostika sa vykonáva na vzorkách slín, séra, mozgovomiechového moku a biopsiách z kože. Sliny možno testovať pomocou izolácie vírusu alebo RT-PCR. Sérum a mozgovomiechový mok sa testujú na prítomnosť protilátok proti vírusu besnoty. Vo vzorkách z biopsie kože sa vyšetruje antigén besnoty. Jednou z najrýchlejších metód na diagnostiku besnoty u ľudí je **priamy imunofluorescenčný protilátkový test** z biopsie kože alebo mozgu (dôkaz antigénu besnoty v tkanive po naviazaní imunofluorescenčnými protilátkami). Priamy imunofluorescenčný test je najcitlivejšou a najšpecifickejšou metódou detekcie antigénu besnoty. Histologické vyšetrenie post-mortem je užitočné pri diagnostikovaní prípadov besnoty, ktoré neboli testované rutinnými metódami počas života. Histopatologické dôkazy encefalomyelitídy vyvolanej vírusom besnoty v mozgovom tkanive a mozgových obaloch zahŕňajú: mononukleárnu infiltráciu, nález perivaskulárnej manžety lymfocytov alebo polymorfonukleárných buniek, lymfocytárne ložiská, noduly pozostávajúce z gliových buniek a **Negriho telieska** (obrázok č.30) – eozinofilné, intraplazmatické inklúzie v mozočku, mozgovej kôre a gliových bunkách. Prítomnosť Negriho teliesok je však premenlivá. Histologické vyšetrenie tkanív besných zvierat dokázalo ich prítomnosť len v približne 50 % vzoriek, na rozdiel od imunofluorescenčného protilátkového test, ktorý potvrdil prítomnosť antigénu besnoty takmer v 100 % vzoriek.



Obrázok 30 Negriho telieska v mozočku

Liečba a profylaxia: V súčasnosti neexistuje účinná liečba besnoty, rozvinuté ochorenie je vždy smrteľné. Zásadný význam má práve z tohto dôvodu profylaxia – dôkladné vyčistenie a dezinfekcia rany a následne aktívna a/alebo pasívna imunizácia. Vzhľadom na patogenézu a inkubačnú dobu besnoty sa vo väčšine prípadov iniciuje profylaxia po rizikovej expozícii (postexpozične). V prípade pohryznutia **známym** zvieratom je nutné, aby bolo toto zviera vyšetrené veterinárom, ktorý potvrdí, že nejaví známky besnoty. Ak sa veterinárnym vyšetrením besnota vylúči, tak v tomto prípade nie je nutná antirabická profylaxia. Ak vyšetrenie zvieraťa, ktoré poranilo človeka nie je možné (útek, divé zviera, atď.) je indikované podanie antirabickej profylaxie – vo väčšine prípadov vo forme vakcíny (celkovo 5 dávok na 0.,3.,7.,14.,30. deň) z dôvodu dlhej inkubačnej doby, nakoľko je dostatok času na tvorbu protilátok po aktívnej imunizácii. V prípade extenzívneho poranenia, poranenia rizikových miest v blízkosti CNS – hlava, tvár, krk, prípadne pri poranení brušiek prstov je z dôvodu rýchleho šírenia vírusu do CNS indikované podanie antirabického séra spolu s vakcínou. V prípade ak sa veterinárnym vyšetrením zistí u zvieraťa besnota (ante mortem alebo post mortem) je nutné okamžite iniciovať kombinovanú antirabickú profylaxiu prostredníctvom podania vakcíny a antirabického séra. Preexpozičná profylaxia sa odporúča najmä ľuďom vo zvýšenom riziku nákazy – veterinári, ošetrovatelia zvierat, zoológovia atď. Očkovacia látka obsahuje inaktivovaný vírus besnoty.

14.9 Tularémia

Úvod: Tularémia je bakteriálne ochorenie patriace medzi zoonózy postihujúce ľudí, divoké a domáce zvierat. Pôvodcom ochorenia je *Francisella tularensis* - pleomorfná, gramnegatívna, nepohyblivá a nesporulujúca intracelulárna baktéria. Prvýkrát bola baktéria izolovaná v Tulare v Kalifornii v roku 1911. Ochorenie je známa aj ako kráľičia horúčka, zajačí mor, či horúčka Ohary.

Etiológia a epidemiológia: *Francisella tularensis* je gramnegatívna baktéria v tvare kokobacila. Pôvodca tularémie bol izolovaný z človeka a širokého spektra živočíšnych druhov vrátane cicavcov, vtákov, rýb, obojživelníkov, článkonožcov a prvokov. Človek sa môžu nakaziť priamym kontaktom s chorými zvieratami, konzumáciou mäsa infikovaných zvierat, pitím alebo priamym kontaktom s kontaminovanou vodou a vdýchnutím baktériami naplnených aerosólov. Ochorenie sa môže šíriť aj prostredníctvom vektorov ako sú komáre, muchy a kliešte. *F. tularensis* je taxonomicky rozdelená do niekoľkých poddruhov. *F. tularensis tularensis* (tiež známa ako typ A, vyskytuje výlučne v Severnej Amerike), *holarctica* (tiež známá ako typ B, najčastejšia príčina ochorenia), *mediaasiatica* a *novicida*.

Hlavnými rezervoármi typu A sú divoké králiky a kliešte. Na druhej strane sa predpokladá, že vodné hlodavce (ondatry a bobry) šíria typ B. V prípade humánnej infekcie sa zistilo, že typ A je virulentnejší ako typ B. Nízka infekčná dávka, vzdušná cesta prenosu infekcie a schopnosť vyvolať smrteľné ochorenie robia z tularémie potenciálne vhodnú biologickú zbraň.

Patogenéza a klinický obraz: Inkubačná doba tularémie je zvyčajne od 3 - 5 dní, maximálne do 14 dní. V mieste vzniku infekcie dochádza k tvorbe nekroticko-granulomatózneho zápalu s postihnutím a šírením do spádových lymfatických uzlín. Celkové príznaky tularémie zahŕňajú horúčku, únavu, malátnosť, myalgie, artralgie, zimnice a triašky a bolesti hlavy.

Tularémia má u ľudí celkovo šesť klasických foriem (podľa miesta vzniku infekcie)

1. **ulceroglandulárna** – vniknutie baktérií cez porušený kožný kryt (napr. pri spracovaní kože infikovaných zvierat). V mieste vniku baktérií dochádza k tvorbe vredu s regionáliou lymfadenopátiou.
2. **oroglandulárna** – po požití kontaminovanej vody dochádza k tvorbe ulcerácii v dutine ústnej s regionálnou (submandibulárnou) lymfadenitídou.
3. **okuloglandulárna** – prenik baktérií cez spojovku s následným vznikom ulcerácií (unilaterálne) spolu s regionálnou lymfadenitídou (preaurikulárna, submandibulárna).
4. **pľúcna** – po vdýchnutí kontaminovaného prachu dochádza k vzniku unilaterálne atypickej bronchopneumónie.
5. **intestinálna** – po požití kontaminovaného mäsa dochádza k vzniku ulcerácii na sliznici tráviaceho traktu s prejavom hnačiek a bolestí brucha.
6. **systémová** – závažné systémové postihnutie pri generalizácii infekcie – perikarditída, nefritída, meningitída a sepsa

Diagnostika: Diagnóza tularémie sa väčšinou opiera o pozitívny výsledok sérologického vyšetrenia v kombinácii s klinickými a epidemiologickými súvislosťami. Na túto diagnózu je potrebné myslieť najmä u pacientov s febrilitami a lymfadenopatiou, s anamnézou kontaktu so zvieratami. Na detekciu protilátok je možné použiť napr. mikroaglutinačný test prípadne ELISA testy. Štvornásobné zvýšenie titra protilátok v sére v priebehu 2–4 týždňov potvrdzuje infekciu. Priama diagnostika prostredníctvom kultivácie je náročná, *Francisella tularensis* je biologicky nebezpečný patogén a na kultiváciu sú potrebné špeciálne vybavené laboratóriá a kvalifikovaný laboratórny personál. Metódy založené na polymerázovej reťazovej reakcii PCR sú užitočné v prípade, ak sú dostupné vzorky tkaniva. Prítomnosť *F. tularensis* v infikovaných tkanivách môže byť potvrdená amplifikáciou cieľových sekvencií nukleových kyselín.

Liečba Výber a forma antibiotickej liečby závisí od závažnosti infekcie. Ciprofloxacín a doxycyklín sú odporúčané liečivá na miernu alebo stredne závažnú infekciu u dospelých. Pri ťažkej infekcii (sepsa, zlyhanie obličiek, pneumónia) sú liekmi prvej voľby aminoglykozidy (gentamicín a streptomycín) v kombinácii s doxycyklínom alebo chloramfenikolom. V niektorých prípadoch je indikovaná aj chirurgická extirpácia skolikvovanej lymfatickej uzliny.

14.10 Antrax

Úvod: Antrax je dlho známe, závažné infekčné ochorenie patriace medzi zoonózy, ktorého pôvodcom je *Bacillus anthracis* - gram-pozitívny, aeróbnny, spóry tvoriaci, nepohyblivý, tyčinkovitý bacil. Antraxové spóry sú vysoko odolné voči podmienkam vonkajšieho prostredia a zostávajú životaschopné po dlhú dobu najmä v kontaminovanej pôde, ktorá je hlavným rezervoárom pre voľne žijúce a domáce cicavce. Infekcia sa vyskytuje primárne u zvierat (najmä bylinožravce), avšak príležitostne dochádzať aj k infekcii u ľudí. Ochorenie sa vyskytuje najmä v rozvojových krajinách, avšak jeho potenciálne zneužitie ako biologickej zbrane ohrozuje prakticky celý svet.

Epidemiológia: Pôda kontaminovaná spórmi je hlavným rezervoárom antraxu. Patogén sa do pôdy dostáva z tiel infikovaných zvierat (slezinová sneť). *B. anthracis* dokáže existovať v dvoch rôznych formách - biologicky aktívnej vegetatívnej forme a biologicky inertnej forme spóry. Vegetatívna forma, ktorá sa vyskytuje v tkanive infikovaných živočíchov je zodpovedná za patológiu spojenú s ochorením. Keď zviera podľahne infekcii, vegetatívna forma sa premení na odolné spóry, ktoré prežívajú vo vonkajšom prostredí. Relatívna odolnosť spór *B. anthracis* voči podmienkam prostredia, ako je sucho, teplo, dážď, chlad, žiarenie a dezinfekčné prostriedky je jedným z dôvodov, prečo bol tento organizmus skúmaný ako potenciálna biologická zbraň. Zvieratá pasúce sa na pôde kontaminovanej spórmi sa ďalej infikujú, čo vedie k novému cyklu infekcie, smrti zvieratá a opätovnému uvoľneniu spór do pôdy, ktoré môžu potenciálne kontaminovať ďalšie miesta. K šíreniu spór môžu prispieť aj voľne žijúce mäsožravce, vtáky a muchy. Človek sa môže nakaziť priamym kontaktom s chorými alebo uhynutými zvieratami (hovädzí dobytok, ovce, kozy, kone, slony, bizóny, byvoly, zebry atď.) – tzv. **poľnohospodársky antrax** alebo kontaminovanými živočíšnymi produktami (pri spracovaní kože, vlny, kostnej múčky atď.) – tzv. **priemyselný antrax**, rovnako aj priamym kontaktom so spórmi v životnom prostredí alebo v dôsledku bioteroristického útoku. Antrax sa najčastejšie vyskytuje v poľnohospodárskych oblastiach v subsaharskej Afrike, strednej a južnej Amerike, strednej a juhozápadnej Ázii a južnej a východnej Európe. Hoci sa ohniská stále vyskytujú u hospodárskych zvierat a divokých bylinožravcov aj v Kanade, Spojených štátoch amerických a západnej Európe, je ľudský antrax v týchto oblastiach v súčasnosti zriedkavý.

Klinický obraz: *B. anthracis* disponuje dvoma hlavnými faktormi virulencie: tripartitný antraxový toxín a antifagocytárna polypeptidová kapsula. Toxíny sa vylučujú počas množenia vegetatívnej formy *B. anthracis* a sú zodpovedné za charakteristické symptómy antraxu.

Podľa miesta vstupu infekcie rozlišujeme:

- a) **kožná formu antraxu (kožný antrax)** - väčšina prípadov (> 95 %), s úmrtnosťou nižšou ako 3–5 % v dôsledku dostupnosti účinnej antibiotickej liečby. Inkubačná doba je 2–7 dní (rozsah 1–19 dní), pričom väčšina lézií sa vyskytuje na exponovaných častiach tela ako sú ruky, paže, tvár a krk. Lézia začína ako svrbivá **papula** a typicky progreduje do **vezikul** naplnených čírou prípadne hemoragickou tekutinou – **pustula maligna**, ktoré sú obklopené erytémovým lemom a zónou edému. Následne dochádza k rozpadu a vzniku vredu s nekrotickou, čiernou spodinou a návalovitými okrajmi (obrázok č.31). Lézia je typicky **nebolestivá** a nie je sprevádzaná celkovými klinickými príznakmi (horúčka).



Obrázok 31 Kožná forma antraxu

- b) **gastrointestinálna forma antraxu** - infekcia sa klinicky prejavuje v priebehu 3–7 dní po požití spór *B. anthracis* prostredníctvom kontaminovaných potravín alebo nápojov. Lézie (podobné pustula maligna) môžu vzniknúť v ktorejkoľvek časti gastrointestinálneho traktu. V literatúre sú opísané dve klinické formy: **orofaryngeálna** a **gastrointestinálna**. Klinické znaky orofaryngeálneho antraxu zahŕňajú horúčku, bolesť hrdla, dysfágiu, bolestivú regionálnu lymfadenopátiu, edém mäkkých tkanív a opuch krku. Primárna lézia je lokalizovaná najčastejšie v dutine ústnej resp. na tonzilách. Po požití kontaminovanej potravy dochádza na sliznici gastrointestinálneho traktu k tvorbe ulcerácii a edému. Príznaky črevného antraxu sú spočiatku nešpecifické, čo sťažuje diagnostiku ochorenia - horúčka, nevoľnosť, vracanie, anorexia a krvavé hnačky. Neskôr sa pridávajú bolesti brucha, hemateméza, s rozvojom šokového stavu, ktorý vedie k smrti. Lézie sa vyskytujú najčastejšie na stene terminálneho ilea alebo céka.
- c) **plúcna forma antraxu** - zriedkavá forma ochorenia, vzniká ako dôsledok priemyselnej expozície alebo ako dôsledok biologického útoku (biely prášok). Úmrtnosť je vysoká (viac ako 80 % aj napriek adekvátnej liečbe). Po vdýchnutí antraxových spór sa po inkubačnej dobe (1–7 dní) objavujú nešpecifické počiatočné príznaky - horúčky, únava, malátnosť, myalgie, neproduktívny kašeľ a bolesti na hrudníku alebo v bruchu. Následne ochorenie progreduje rozvíja sa dyspnoe a cyanóza – rozvoj nekrotizujúcej pneumónie. Ako typický nález inhalačného antraxu sa popisuje rozšírenie mediastína. Rozvíja sa hypotermia a šokový stav, ktoré nakoniec vedú k smrti. Meningitída sa môže vyvinúť ako komplikácia až u polovice pacientov. Inhalačný antrax napodobňuje závažnú komunitnú pneumóniu.
- d) **injekčná forma antraxu** - nová klinická forma antraxu u užívateľov drog, s vysokou mortalitou (> 33 %), pri ktorej sú mäkké tkanivá infikované v mieste podania i.v. drogy, čo vedie k toxémii a vzniku sepsy. Často má charakter plynovej gangrény, nekrotizujúcej infekcie mäkkých tkanív, či ťažkej celulitídy.

Diagnostika: Cestovateľská anamnéza, pobyt v endemickej oblasti, práca, ktorá zahŕňa prácu so zvieratami, vystavenie chorým alebo uhynutým zvieratám a manipulácia s kontaminovanými živočíšnymi materiálmi môžu naznačovať diagnózu antraxu. Podozrivé prípady by sa mali potvrdiť

odberom vhodných vzoriek z lézií pacienta a následným laboratórnym vyšetrením podľa usmernenia WHO. Tieto vzorky zahŕňajú výtery z kožných lézií, krv, spútum, pľúcny výpotok alebo vzorky z bronchiálnej biopsie v prípadoch podozrenia na inhalačný antrax. Takisto aj vzorky z orofaryngeálnych lézií, ascitickej tekutiny, výkalov a zvratkov v prípade podozrenia na črevný antrax a vzorky mozgovomiechového moku pri podozrení na antraxovú meningitídu. Identifikácia patogénu je založená na kombinácii mikroskopie a kultivácie. Vegetatívna forma baktérie je gram-pozitívny mikroorganizmus v tvare tyčinky. Potvrdenie prítomnosti kapsuly, ktorá obklopuje virulentné formy baktérie možno pomocou polychrómovej metylénovej modrej alebo atramentu. Farbenie metylénovou modrou odhaľuje prítomnosť modro-čiernych bacilov so štvorcovým zakončením obklopených ružovou kapsulou. Organizmus môže rásť na celom rade kultivačných médií vrátane krvného agaru (vhodnejšie je však na kultiváciu použiť selektívnu kultivačnú pôdu). Na definitívnu a rýchlu diagnostiku antraxu v klinických a environmentálnych vzorkách je možné použiť DNA amplifikáciu založenú na PCR a RT-PCR., prípadne novšie techniky izotermickej amplifikácie DNA, ako je RPA (amplifikácia rekombinázovou polymerázou), HDA (amplifikácia závislá od helikázy) a LAMP (izotermická amplifikácia sprostredkovaná slučkou).

Liečba: In vitro sú klinické izoláty *B. anthracis* citlivé na rôzne antibiotiká vrátane penicilínu, aminoglykozidov, makrolidov, chinolónov, karbapenémov, tetracyklínov, vankomycínu, klindamycínu, rifampicínu, cefazolínu a linezolidu. Odporúčania na iniciáciu antibiotickej liečby sa líšia v závislosti od miesta a závažnosti ochorenia. V prirodzene sa vyskytujúcich prípadoch antraxu sú **penicilín G** a **amoxicilín** liekmi prvej voľby, zatiaľ čo **doxycyklín** a **ciprofloxacín** sú alternatívnymi látkami v liečebnej schéme. V závažných prípadoch, ako je inhalačný alebo gastrointestinálny antrax, meningoencefalitída, sepsa alebo kožný antrax s rozsiahlym edémom sa antibiotiká podávajú intravenózne. Okrem antibiotickej liečby sa najmä pri injekčnom a systémovom antraxe (sepsa) môžu podľa dostupnosti použiť **špecifické antitoxínové séra** - polyklonálny antraxový imunoglobulín a dva monoklonálne antitoxíny.

Prevenia: Prevencia vzniku ľudského antraxu je založená na kontrole nákazy u zvierat, vzdelávaní majiteľov zvierat a rizikových skupín (pracovníci v poľnohospodárstve) - choré alebo mŕtve zvieratá by sa nemali sťahovať z kože a používať na konzumáciu mäsa. Kontrola infekcií u zvierat pozostáva z dôkladného dohľadu, očkovania zvierat proti antraxu a správnej veterinárnej praxe, ktorá zahŕňa správne nakladanie s telami infikovaných zvierat -pochovávanie alebo kremácia a používanie účinných dekontaminačných a dezinfekčných postupov. Na imunizáciu ľudí je možné použiť acelulárnu vakcínu (dostupná iba v Spojenom kráľovstve a USA). Živá vakcína na báze spór určená na imunizáciu ľudí bola vyrobená a používaná v Číne a Rusku.

14.11 Choroba z mačacieho poškrabania – bartonelóza

Úvod: Choroba z mačacieho škrabnutia (Cat scratch fever) je horúčkovité ochorenie so subakútnou regionálnou lymfadenopatiou patriace medzi zoonózy. Pôvodcom infekcie je *Bartonella henselae*. Vo väčšine prípadov dochádza k spontánnemu vymiznutiu klinických príznakov ochorenia v priebehu 2 až 4 týždňov (self-limited). Závažnejšie a diseminované ochorenie sa môže vyskytnúť u imunokompromitovaných pacientov. Choroba z mačacieho poškrabania bola opísaná v 30. rokoch 20. storočia a spojenie choroby s mačkami bolo identifikované v 50. rokoch 20. storočia. Bartonelóza by sa mala brať do úvahy v rámci diferenciálnej diagnostiky každej akútnej, subakútnej alebo chronickej lymfadenopatie.

Etiológia a epidemiológia: Ochorenie vyvoláva *Bartonella henselae* – ťažko kultivovateľná, intracelulárna gramnegatívna tyčinka. Infekcia postihuje spádové lymfatické uzliny, ktoré drénujú oblasť, v ktorej došlo k poškrabaniu alebo uhryznutiu mladou mačkou. Prenášačom ochorenia sú mačky, ktoré baktériu získajú z uhryznutia blchou mačacou (*Ctenocephalides felis*) s následnou

bakteriériou. Mačka nie je v tom čase symptomatická. K infekcii dochádza poškriabaním, uhryznutím alebo kontaktom infikovaných slín s poškodeným kožným krytom (rôzne kožné oderky). 56% percent mačiek s bakteriériou je mladších ako 1 rok.

Klinický obraz: 85% až 90 % detí má self-limited lymfadenopátiu sprevádzanú vysokou horúčkou. Pacienti s diseminovaným ochorením môžu mať celé spektrum komplikácií, najmä starší a imunokompromitovaní pacienti (transplantovaní, HIV pozitívni atď.). Postihnutá býva koža, lymfatické a viscerálne orgány. Menej často sa môže vyskytnúť očné a neurologické prejavy ochorenia. Kožné prejavy začínajú ako erytematózna papula, vezikula alebo nodulus - primárna inokulačná lézia. Táto kožná lézia zvyčajne pretrváva jeden až tri týždne, ale môže pretrvávajúť aj mesiace. Primárnym miestom inokulácie môže byť aj sliznica spojovky. Postihnutie lymfatického systému sa prejavuje ako citlivá regionálna lymfadenopátia - solitárne alebo viacpočetné uzliny s priemerom 1 - 5 cm. V 10% prípadov dochádza ku kolikvácii lymfatickej uzliny. Lymfatické uzliny sú zväčšené proximálne od miesta inokulácie. najčastejšie ide o sú axilárne, epitrochleárne, cervikálne, supraklavikulárne alebo submandibulárne lymfatické uzliny. Postihnutie viscerálnych orgánov zahŕňa najmä pečeň a slezinu. Klinicky sa prejavuje nešpecifickými príznakmi - horúčka, chudnutie a bolesť brucha. Choroba z mačacieho poškriabania môže byť príčinou horúčky neznámeho pôvodu až u jednej tretiny detí. Očné postihnutie sa prejavuje ako neuroretinitída, papilitída, optická neuritída a Parinaudov okulglandulárny syndróm. Neurologické komplikácie ochorenia zahŕňajú ataxiu, obrny hlavových nervov a u starších pacientov obraz podobný demencii. U detí sa ochorenie môže prejavovať ako encefalitída alebo aseptická meningitída.

Diagnostika: *Bartonella henselae* sa ťažko kultivuje a bežne sa v rámci diagnostiky ochorenia kultivácia neprevádza. Sérológické vyšetrenie sa v praxi využíva najčastejšie. Detekcia protilátok sa môže uskutočniť nepriamou imunofluorescenciou prípadne pomocou metódy ELISA. V praxi je možné použiť aj priamu metódu detekcie pomocou PCR.

Liečba: V miernych prípadoch ochorenia nie je kauzálna liečba potrebná, odporúčaná je len liečba symptomatická - teplé obklady na miesto inokulácie, antipyretiká a antiflogistiká. Pri stredne závažných klinických prejavoch u imunokompetentných pacientov môže byť indikovaná liečba azitromycínom. Imunokompromitovaní pacienti majú byť antibiotikami za každých okolností, aby sa zabránilo progresii do závažného systémového ochorenia. Antibiotické režimy zahŕňajúce rifampicín, trimetoprim-sulfizoxazol a ciprofloxacín sú určené pre ťažké, diseminované ochorenia.

14.12 Choroba z potkaniaho uhryznutia

Úvod: Choroba z pohryznutia potkana, tiež známa ako streptobacilóza a spirilóza (spirilárna) horúčka je zoonotické ochorenie prejavujúce sa akútnou recidivujúcou horúčkou. Ochorenie sa na človeka prenáša z hlodavcov buď prostredníctvom moču alebo sekrétmi ich slizníc. Toto zriedkavé ochorenie môžu spôsobiť dva rôzne druhy baktérií: *Spirillum minus* a *Streptobacillus moniliformis*. Oba mikroorganizmy sú prirodzenou súčasťou ústnej mikroflóry hlodavcov, najmä potkanov. Väčšina prípadov sa vyskytuje v Japonsku, ale bola pozorovaná aj v Spojených štátoch amerických, Európe, Austrálii a Afrike. Typickým pacientom je dieťa mladšie ako päť rokov žijúce v podmienkach nízkeho hygienického štandardu. Ohrození sú aj pracovníci obchodov s domácimi zvieratami a laboranti pracujúci s potkanmi. Riziko vzniku infekcie po uhryznutí potkanom je asi 10%

Etiológia a epidemiológia: Vzhľadom na skutočnosť, že oba druhy baktérií tvoria súčasť fyziologickej mikroflóry ústnej dutiny potkanov, môže byť infekcia vyvolaná buď *Spirillum minus* alebo *Streptobacillus moniliformis* prípadne oboma baktériami.

Streptobacilóza - je bežnejšou formou horúčky po uhryznutí potkanom a je tiež známa ako epidemický artritický erytém. Vyvolávateľom je baktéria *Streptobacillus moniliformis* -vláknitý, vysoko pleomorfný, nepohyblivý gramnegatívny mikroorganizmus. Ochorenie sa prenáša buď prostredníctvom uhryznutia potkanom alebo požitím kontaminovaných potravín, zvyčajne mlieka (Haverhillská horúčka). Prenos je rovnako možný aj prostredníctvom domácich zvierat ako sú psy alebo mačky, ktoré boli v kontakte s infikovaným hlodavcom.

Spirilóza - horúčka po uhryznutí potkanom vyvolaná gramnegatívnou stočenou tyčinkou *Spirillum minus* je veľmi zriedkavé ochorenie vyskytujúce sa najmä v Ázii. Nazýva sa aj Sodoku.

Klinický obraz: Inkubačná doba sa v prípade **streptobacilózy** pohybuje od 3 do 20 dní, ale vo väčšine prípadov je to menej ako týždeň. Ochorenie zvyčajne začína náhle horúčkou so zimnicou. Medzi ďalšie príznaky patrí závažná myalgia, polyartralgia, bolesť hlavy, nevoľnosť a vracanie. U dojčiat a malých detí sa môže vyvinúť hnačka, ktorá môže viesť k dehydratácii. Horúčka trvá dlhšie (aj mesiace) a často sa opakuje, môže stúpať a klesať. Kĺby môžu bolestivo opuchnúť a často sa objavujú aj bolesti chrčta. Postihnuté môžu byť veľké aj malé kĺby, najčastejšie kolenné a členkové kĺby. Pri fyzikálnom vyšetrení sa miesto uhryznutia javí ako zahojené s miernymi alebo niekedy aj bez akýchkoľvek známok zápalu. Regionálna lymfadenopatia nie je pre toto ochorenie typická. Asi u troch štvrtín pacientov sa v priebehu ochorenia rozvinie petechiálny alebo makulopapulárny exantém prípadne až hemoragické vezikuly najmä na končatinách. V prípade **spirilózy** je inkubačná doba dva až desať dní. Miesto uhryznutia je často stvrdnuté a môže dochádzať k vzniku ulcerácií s typickou regionálnou lymfadenopatiou (narozdiel od streptobacilózy). Približne u 50 % pacientov sa objavuje môže mať červeno-hnedo-fialová makula. Artritída je zriedkavá.

Haverhillská horúčka sa prejavuje podobnými príznakmi ako streptobacilóza, s výnimkou chýbajúcej anamnézy uhryznutia potkanom alebo kontaktu s potkanmi.

Diagnostika: Streptobacilózu je možné v klinickej praxi diagnostikovať rôznymi laboratórnymi metódami napr. pomocou izolácie mikroorganizmu, molekulárnymi metodikami (najmä PCR) alebo sérologicky prostredníctvom protilátok. *Streptobacillus moniliformis* možno kultivovať avšak ide o veľmi zložitý proces, preto sa diagnostika ochorenia v praxi opera najmä o PCR a sérologické vyšetrovacie metódy (ELISA). *Spirillum minus* nemožno kultivovať, diagnostika je preto založená len na zachytení mikroorganizmu vo svetelnom mikroskope v tmavom poli alebo fázovom kontraste. Ak je mikroskopia neúspešná a pretrváva podozrenie na toto ochorenie je v rámci klinickej praxe možné využiť metodiku naočkovania do pokusných myší. Nie sú dostupné sérologické alebo molekulárne (PCR) testy.

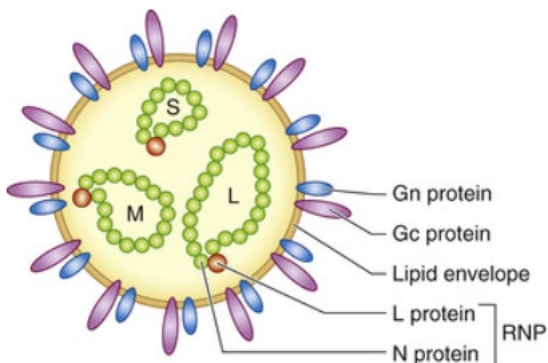
Liečba, komplikácie a prevencia: V liečbe oboch ochorení sa preferuje podávanie penicilínu (i.v. s prechodom na p.o.). U pacientov alergických na penicilín možno podávať doxycyklín. Pri správnej diagnostike a liečbe horúčky po uhryznutí potkanom je jej prognóza dobrá. Infekcia sa môže vyliečiť aj bez podávania antibiotík (self-limited), avšak klinické príznaky môžu trvať aj rok. Ak sa streptobacilóza nelieči adekvátne, môže viesť k rozvoju endokarditídy, s následným šírením prostredníctvom septických embolov do mozgu a pľúc. Endokarditída má najvyššiu úmrtnosť, často sa mylne považuje za reumatickú chorobu chlopní, čo vedie k oneskoreniu vhodnej antibiotickej liečby.

Riziko nákazy možno znížiť najmä zabránením kontaktu s divokými potkanmi, rovnako aj dôslednou deratizáciou a dodržiavaním základných hygienických zásad pri manipulácii so živými a mŕtvymi potkanmi. Akékoľvek rany po uhryznutí, rovnako aj všetky škrabance a oderky by sa mali okamžite a dôkladne dezinfikovať. Na zníženie rizika vzniku Haverhillskej horúčky je potrebné zabrániť kontaminácii jedla a vody potkaniami exkrementami, v niektorých prípadoch je možné využiť aj pasterizáciu mlieka a prípadne sterilizáciu pitnej vody. V rámci všetkých prípadov uhryznutia potkanom je nutné iniciovať antirabickú profylaxiu.

15. Hantavírusové infekcie

MUDr. Štefan Porubčin, PhD.

Virológia: Hantavírusy patria do čeľade Bunyviridae, ktorá je rozdelená do dvoch rodov: Hantavírus a Orthohantavírus. Hantavírusy sú primárne spájané s hlodavcami a sú zodpovedné za ochorenia, ako je hantavírusový pľúcny syndróm (HPS) a hemoragická horúčka s renálnym syndrómom (HFRS) u ľudí. Hantavírusy majú troj-segmentový RNA genóm s negatívnou polaritou, ktorý pozostáva z malého (S), stredného (M) a veľkého (L) segmentu. Tieto segmenty kódujú vírusový nukleokapsidový proteín, obalové glykoproteíny a RNA-dependentnú RNA polymerázu. Virión je sférický a má priemer asi 60-120 nm (obrázok č. 32)



Obrázok 32 Štruktúra hantavírusu

Hantavírusy sa replikujú výlučne v cytoplazme infikovaných buniek. Vírus vstupuje do bunky endocytózou a nukleokapsid sa uvoľňuje do cytoplazmy. RNA-dependentná RNA polymeráza potom prepisuje vírusový genóm do mRNA, z ktorej sa následne syntetizujú vírusové proteíny. Dochádza k de novo zostavovaniu viriónov. Tieto virióny dozrievajú pučaním z Golgiho aparátu a endoplazmatického retikula do vezikúl, ktoré sa následne uvoľňujú z postihnutej bunky.

Epidemiológia: Hantavírusy spôsobujú dve formy závažného akútneho ochorenia:

- Hemoragickú horúčku s renálnym syndrómom (HFRS), ktorú spôsobujú hantavírusy Starého sveta
- Hantavírusový kardiopulmonálny syndróm (HCPS), známy aj ako hantavírusový pľúcny syndróm (HPS), ktorý spôsobujú hantavírusy Nového sveta.

Tieto patogény sú v podstate parazitmi divoko žijúcich hlodavcov a hmyzožravcov. Ako také, sú hantavírusy výnimkou zo všeobecného pravidla, že bunyavírusy sú vírusy prenášané článkonožcami. Hoci bolo preukázané, že mnohé druhy hlodavcov na celom svete sú infikované, každý z doteraz rozpoznaných druhov vírusov má jediný hlavný druh hostiteľského hlodavca. Tento druh sa stáva chronicky infikovaným napriek imunitnej odpovedi, ktorá eliminuje virémiu a jeho členovia vylučujú vírus v moči a slinách týždne až mesiace.

Vírus Hantaan (HTNV) je príčinou HFRS v Kórei, Číne a východnom Rusku a prenáša ho Ryšavka tmavopása (*Apodemus agrarius*). Tento hlodavec sa nachádza v blízkosti ľudských sídiel. Obdobia rozmnožovania hlodavcov a ľudské poľnohospodárske postupy vedú k jesenným a jarným vrcholom ochorenia.

Vírus Dobrava, spojený s Ryšavkou tmavohrdlou (*Apodemus flavicollis*), je hlavnou príčinou závažného HFRS na Balkáne a v oblastiach bývalého Sovietskeho zväzu. Ďalší hantavírus, **Seoul vírus (SEOV)**, sa vyskytuje na celom svete u Potkana hnedého (*Rattus norvegicus*). Hoci sa vírus vyskytuje

všade, kde sa vyskytuje tento hlodavec, ochorenie bolo v napr. v Spojených štátoch identifikované len zriedka, ak vôbec.

Hrdziak lesný (*Clethrionomys glareolus*) je rezervoárom vírusu Puumala, ktorý spôsobuje miernejšiu formu HFRS nazývanú nefropatia epidemica v Škandinávii, západnej časti bývalého Sovietskeho zväzu a Európe. Tieto malé hlodavce sa vyskytujú v lesoch a hatiach oddeľujúcich polia a majú silne kolísajúce populácie. Šíria sa do vidieckych a predmestských záhrad a obydlií, najmä na jeseň a v zime, keď ich populácie dosahujú vrchol.

Mnoho pôvodných severo a juhoamerických hlodavcov hostí fylogeneticky odlišné hantavírusy spojené s HPS. HPS je ochorenie Ameriky a je pravdepodobne významnejšie v Južnej Amerike ako v Severnej Amerike. Najvýznamnejším severoamerickým hantavírusom je **Sin Nombre vírus (SNV)**. Rezervoárom SNV je Myš jelenia (*Peromyscus maniculatus*), druh, ktorý je rozšírený v Spojených štátoch a ľahko vstupuje do domov a iných stavieb. Na východnom pobreží príbuzný **New York vírus** spôsobuje chronickú infekciu u Myši bielonohej (*Peromyscus leucopus*). Vzdialenejšie príbuzné vírusy sú **Bayou** a **Black Creek Canal vírus**, vyskytujúce sa v južných oblastiach Spojených štátoch a na Floride. Najvýznamnejším juhoamerickým vírusom je vírus Andes, ktorý je bežnou príčinou ochorenia v Argentíne a Čile a je jediným hantavírusom, u ktorého bol dokázaný prenos z človeka na človeka.

Prenos na človeka: K prenosu na človeka dochádza inhaláciou kontaminovaného aerosólu z moču alebo výkalov hlodavcov. Infekcia sa môže preniesť aj uhryznutím infikovaného hlodavca, pretože sliny obsahujú vírus, aj keď takýto typ prenosu je menej častý. Infekcia z hlodavcov z druhu Hrdziak a Ryšavka sa zvyčajne prenášajú na ľudí, ktorí pracujú v lesoch a na farmách. Podľa okolností môže byť výskyt najvyšší v lete, na jeseň a začiatkom zimy. Choroba je najrozšírenejšia v "rokoch hojnosti hlodavcov", keď môžu byť obyvatelia predmestských oblastí vystavení vyššiemu kontaktu s infikovanými hlodavcami.

Klinický obraz:

Hemoragická horúčka s renálnym syndrómom (HFRS)

Charakteristickými klinickými a laboratórnymi príznakmi infekcie vírusmi HTN, Dobrava, SEO, Puumala a ďalšími eurázijskými hantavírusmi sú horúčka, trombocytopenia a akútna renálna insuficiencia (typicky akútna intersticiálna nefritída). Inkubačná doba, zvyčajne 2 týždne, sa môže pohybovať od 5 do 42 dní. Pri závažnej forme HFRS, pri infekcii HTNV alebo vírusom Dobrava v Európe, dochádza k prechodu febrilného ochorenia do hypotenzívneho štádia charakterizovaného oligúriou, ktorú následne strieda v rekonvalescentnom štádiu polyúria.

V toxickej fáze sa pacienti sťažujú na bolesť hlavy, brucha, bedier, závraty a často rozmazané videnie. Vyskytuje sa konjunktiválna reakcia a petechie na hornej časti trupu a mäkkom podnebí. Pre trup a tvár je charakteristický erytém, ktorý bledne pri tlaku. Hodnoty leukocytov bývajú zvýšené. Diferenciálny krvný obraz ukazuje posun doľava, tiež atypické lymfocyty a trombocytopeniu. Pacienti trpia rôznymi stupňami renálnej insuficiencie, ktorá môže zahŕňať anúriu, oligúriu, poruchy elektrolytov, acidobázickej rovnováhy a hypertenziu. Po 3 až 10 dňoch začína polyurické štádium. Úmrtnosť pri závažnej forme HFRS spôsobenej vírusmi Hantaan alebo Dobrava je v priemere asi 5%.

Miernejšia forma HFRS spôsobená vírusom Puumala, často nazývaná nephropatia epidemica, je zriedkavo hemoragická a je smrteľná v menej ako 1 % klinických prípadov. Klinickým prejavom môže byť bolesť brucha a renálna dysfunkcia. Až 90 % infekcií vírusom Puumala je asymptomatických. Proteinúria, zvýšená hladina kreatinínu a leukocytóza sú bežné, ale sú oveľa menej závažné ako pri infekcii HTNV.

SEOV tiež spôsobuje miernu až stredne závažnú HFRS so závažnejším postihnutím pečene v porovnaní s klasickou HFRS.

Hantavírusový pľúcny syndróm (HPS)

HPS začína febrilnou prodromálnou fázou, po ktorej nasleduje zvýšenie permeability pľúcneho cievneho riečiska a dochádza k hypotenzii. Tento stav vedie k hypoxii. Ak sa podarí toto štádium zvládnuť, vaskulárny leak sa do niekoľkých dní upraví a dochádza k takmer úplnému zotaveniu.

Prvými príznakmi sú náhle vzniknutá horúčka a generalizované myalgie. Tento prodróm pripomína počiatočné fázy HFERS a môže byť sprevádzaný aj bolesťou brucha a gastrointestinálnymi poruchami. Asi po 4 až 5 dňoch (rozsah 1–10 dní) sa u pacienta prejavia respiračné príznaky, ktoré zvyčajne pozostávajú z mierneho kašľa a dyspnoe. Laboratórne abnormality, ktoré sa bežne vyskytujú v tomto čase sú zvýšený hematokrit, leukocytóza, mierna trombocytopenia, predĺžený aktivovaný parciálny tromboplastínový čas a mierne zvýšené hladiny AST a LDH. V niektorých prípadoch sa vyskytne mierne zvýšenie hladín sérového kreatinínu a proteinúria. Závažné renálne lézie pozorované pri HFERS nie sú pravidelným znakom tohto syndrómu. Respiračné ťažkosti môžu v priebehu niekoľkých hodín prejsť z miernej desaturácie a intersticiálneho pľúcneho edému do floridného pľúcneho edému s respiračným zlyhaním.

Diagnostika: Takmer všetci pacienti s infekciou hantavírusmi majú už pri prijatí do nemocnice prítomné protilátky IgM aj IgG stanovené metódou ELISA. Hantavírusy sa len veľmi ťažko dajú izolovať na bunkových kultúrach alebo na zvieracích hostiteľoch. Pomocou metódy RT-PCR môžeme detegovať tento agens v krvi alebo tkanivách.

Liečba: Liečba antivirotikom ribavirín, analógom guanosínu, sa ukázala byť účinná pri liečbe HFERS v dvojito zaslepanej placebom kontrolovanej štúdii v Číne s použitím intravenózneho dávkovacieho režimu zavedeného pre horúčku Lassa. Intenzívny monitoring a pravidelná dialýza, aj bez použitia ribavirínu, vedú k nižšej mortalite.

Včasná liečba pacientov s HFERS alebo HPS by mala zabrániť nadmernému podávaniu tekutín u týchto febrilných, hemokoncentrovaných a hypotenzných pacientov. Vaskulárne presakovanie vedie k extravazácii do retroperitoneálneho tkaniva (HFERS) alebo pľúc (HPS). Kardiotoniká by sa mali použiť včas, kvôli hemodynamickému profilu pacienta (znížený srdcový výdaj, zvýšený systémový vaskulárny odpor). Pacienti so závažným HFERS môžu počas oligurickej fázy vyžadovať hemodialýzu či podanie plazmy. Heparín sa neodporúča na liečbu predpokladanej alebo začínajúcej diseminovanej intravaskulárnej koagulácie pri HFERS.

Pacienti s miernym HFERS spôsobeným vírusom Puumala (najčastejšie na Slovensku) zriedka vyžadujú dialýzu, pričom liečba pozostáva len zo symptomatickej terapie a dodržiavania adekvátnej tekutinovej bilancie podľa aktuálneho štádia renálneho poškodenie (anúria, oligúria, polyúria). Nevyhnutná je spolupráca s nefrológom a pravidelné kontroly renálnych funkcií a proteinúrie a to i po prepustení pacienta z nemocnice.

Prevencia: Jedným z najdôležitejších krokov pri prevencii hantavirózy je udržiavať hľadavce mimo obytných a pracovných priestorov. Toto zahŕňa utesnenie akýchkoľvek trhlín alebo otvorov v štruktúre budov. Okrem toho je dôležité používať pasce a návnady na reguláciu populácie hľadavcov. Správna osobná hygiena je základnou ochranou proti hantaviróze. Nevyhnutné je dôkladné umytie si rúk mydlom a vodou po manipulácii s materiálmi, ktoré by mohli byť kontaminované hľadavcami, alebo po práci na miestach, kde sa vyskytujú hľadavce. Je potrebné sa vyhnúť kontaktu tváre, najmä očí, nosa a úst s neumytými rukami. Na zníženie rizika inhalácie častíc vírusu sa odporúča používať mokré metódy čistenia, ako je mokré vytieranie a zametanie, namiesto suchého zametania alebo vysávania, ktoré vedie k zvýšenej aerosolizácii kontaminovaného prachu. S tým súvisí aj nutnosť dostatočnej ventilácie uzavretých priestorov, aby sa predišlo hromadeniu aerosolizovaných častíc vírusu.

16. Zásady antimikrobiálnej liečby a molekulárne mechanizmy antibiotickej rezistencie

MUDr.Štefan Porubčin, PhD.

Stručná história antibiotík: Od počiatkov dejín ľudskej civilizácie sme hľadali „zázračné lieky“ na terapiu chorôb. Antickí Gréci používali prírodné látky vrátane aromatických extraktov z dreva, ako je myrha, víno, med a plátky medených a hliníkových minerálov na prevenciu alebo liečbu infekcií rán. Starovekí čínski a egyptskí lekári používali na liečbu kožných infekcií plesnivú tofu a chlieb. Tieto staroveké druhy liečby mali istú účinnosť, aj keď v obmedzenej miere. Moderná veda preukázala, že každá z týchto látok má isté antimikrobiálne účinky.

Hrubá povaha týchto starovekých terapeutických prístupov nenapredovala až do 20. storočia. V roku 1908, lekár Paul Ehrlich získal Nobelovu cenu za svoje štúdie o chemických interakciách medzi protilátkami a antigénmi. Usúdil, že keďže chémia riadi účinky imunitného séra, malo by byť možné tieto výhody replikovať vytvorením alebo objavením malých molekúl, ktoré by mohli podobne chemicky interagovať s mikróbmami. Vymyslel termín chemoterapia na opis použitia molekúl na liečbu chorôb a predovšetkým infekčných chorôb. Ehrlichovo úsilie viedlo k objavu prvej antiinfekčnej malej molekuly, arsphenamínu (Salvarsanu), derivátu arzénu, na liečbu syfilisu. Liek sa stal obrovským komerčným úspechom, ktorý však rýchlo poľavil, keď sa zistilo, že liek má potenciálne smrteľné vedľajšie účinky. Napriek tomu sofistikovaný systém knižnice chemických látok, ktorý Ehrlich navrhol sa stal predlohou pre následné skúmanie liekov, ktoré viedlo k identifikácii mnohých antibiotík a iných liekov.

Slovo „antibiosis“ – v preklade proti životu – vymyslel v roku 1889 francúzsky vedec Jean Paul Vuillemin. Použil tento termín na označenie procesu „jedného tvora, ktorý ničí život iného, aby udržal svoj vlastný“. O pol storočia neskôr, v roku 1942, nositeľ Nobelovej ceny Dr. Selman Waksman nadviazal na túto definíciu a vymyslel termín antibiotikum, ktorý znamená „chemická látka mikrobiálneho pôvodu, ktorá inhibuje rast alebo metabolickú aktivitu baktérií a iných mikroorganizmov“. Termín antibiotikum sa teda technicky vzťahuje na prírodnú látku produkovanú živým organizmom na inhibíciu rastu iného organizmu. V bežnej reči sa však tento termín často používa liberálnejšie na označenie ako prírodných, tak aj syntetických antimikrobiálnych látok, pretože na klinickej úrovni nie je toto rozlišovanie dôležité.

Alexander Fleming objavil roku 1928 vedľajšie produkty plesní, ktoré obsahovali penicilín. Prvé klinické použitie penicilínu ako čistej látky sa uskutočnilo až v roku 1940. Prvými bezpečnými a účinnými, špecifickými antibiotikami (vrátane syntetických liečiv), ktoré sa klinicky začali používať, boli syntetické sulfónamidy objavené Dr. Gerhardom Domagkom a jeho tímom v roku 1931. Domagkov tím vyvinul sulfónamidy chemickou modifikáciou priemyselných červených farbív pôvodne určených na odevy. Prvý sulfónamid, prontosil rubrum, mal zázračné liečebné účinky u myší so závažnými bakteriálnymi infekciami.

Koncom roku 1932 sa správa o „zázraku“ rozšírila a miestni lekári začali liečiť pacientov sulfónamidmi ešte predtým, ako boli zverejnené štúdie na zvieratách.

17. mája 1933 použil Domagkov kolega nový sulfónamid na vyliečenie 10-mesačného chlapca so závažnou infekciou krvného obehu spôsobenou baktériou *Staphylococcus aureus*. Toto dieťa bolo prvým človekom v histórii, ktorý bol vyliečený z vtedy univerzálne smrteľnej bakteriálnej infekcie pomocou bezpečného a účinného antibiotika. Hoci boli sulfónamidy veľmi účinné pri záchrane životov, proti mnohým typom infekcií mali obmedzenú alebo žiadnu účinnosť.

Purifikovaný penicilín, po uvedení na trh, bol oveľa účinnejší. Prvým pacientom, ktorý bol liečený penicilínom, bol britský policajt s ťažkou stafylokokovou celulitídou tváre. Jeho stav sa dramaticky zlepšil, ale zomrel po tom, ako sa mu minula malá zásoba penicilínu (všetky dostupné dávky penicilínu boli prednostne dodávané na bojiská počas II. Svetovej vojny). 14. marca 1942 sa stala pani A.S. Millerová prvou pacientkou v Spojených štátoch, ktorej zachránil život penicilín. Umierala na bakteriálnu, popôrodnú streptokokovú sepsu, ktorá nereagovala na sulfónamidy. Jej ošetrojúcemu

lekárovi sa podarilo získať penicilín, ktorý viedol k takému dramatickému vymiznutiu prakticky nevyliciteľnej infekcie, že jeden z konzultantov tejto pacientky bol pristihnutý, ako si pre seba mumlal: „Čierna mágia!“, keď si prezeral jej lekársky záznam. Penicilín bol skutočne taký účinný pri znižovaní úmrtnosti na bakteriálne infekcie, že do 3 rokov od jeho masového rozšírenia v Spojených štátoch, už odborníci špekulovali o konci bakteriálnych infekcií ako významného klinického problému.

Úspech sulfónamidov a penicilínu pri liečení chorôb inšpiroval generáciu vedcov, čo viedlo k objavu ďalších hlavných skupín antibiotík v 40. a 50. rokoch 20. storočia. Celkovo bolo od roku 1935 objavených a vyvinutých viac ako 150 antibiotík rôznych skupín. Účinnosť všetkých z nich však utrpela nástupom rezistentných baktérií, ktoré znížili ich úžasné účinky.

Sila antibiotík: Antibiotiká nepochybne zrevolucionizovali prax medicíny. Podľa dôveryhodného očitého svedka bol najčastejšou látkou predpisovanou lekármi v Bostone predtým, ako sa dostupnými stali sulfónamidy, bourbon. Recepty na antibiotiká boli písané latinským písmom, aby sa pacientom zdali pôsobivé. Pred sulfónamidmi sa v medicíne často používalo placebo, pretože bolo k dispozícii len málo skutočne účinných liekov. Náhla dostupnosť účinnej antibakteriálnej terapie zmenila prax medicíny z prognostickej, na tú, kde sa očakávalo vyliečenie.

Masívny pokles úmrtnosti, ktorý umožnili antibiotiká, sa týkal všetkých typov invazívnych bakteriálnych infekcií. Napríklad úmrtnosť na celulitídu klesla z mimoriadnych 11% v predantibiotickej ére na približne 0,3% pri liečbe penicilínom. V predantibiotickej ére sa úmrtnosť na celulitídu približovala úmrtnosti na infarkt myokardu a zníženie úmrtnosti v dôsledku liečby celulitídy antibiotikami (>10 % absolútne zníženie úmrtnosti) je oveľa väčšie ako zníženie úmrtnosti na infarktu myokardu pri liečbe aspirínom alebo trombolitikami (3 % absolútne zníženie úmrtnosti). Pokles úmrtnosti na závažné bakteriálne ochorenia po príchode antibiotík ukazuje tabuľka č. 34.

Tabuľka 34 Rozdiel v mortalite závažných foriem bakteriálnych infekcií po zavedení antibiotík

Ochorenie	Mortalita pred ATB	Mortalita po ATB	Rozdiel v %
Komunitne získaná pneumónia	~35%	~10%	-25%
Nozokomiálna pneumónia	~60%	~30%	-30%
Bakteriálna endokarditída	~100%	~25%	-75%
Gram-negatívna bakteriémia	~70%	~10%	-60%
Bakteriálna meningitída	>80%	<20%	-60%
Celulitída	~11%	<0.5%	-10%

Napriek príchodu moderných metód manažmentu pacientov na jednotkách intenzívnej starostlivosti a všetkých ostatných medicínskych technológií v poslednom polstoročí, nedošlo od začiatku éry penicilínu k prakticky žiadnemu ďalšiemu významnému poklesu úmrtnosti na infekcie, čo ešte viac zdôrazňuje, aká mocná bola transformácia lekárskeho postupov zavedením antibiotík do medicínskej praxe.

Spoločenská dôvera v antibiotiká: V mnohých častiach sveta sú antibiotiká dostupné bez receptu, čo prispieva k ich nadmernému užívaniu a zneužívaniu zo strany pacientov, ktorí sa cítia chorí, ale nemajú bakteriálne infekcie. Bohužiaľ, aj v krajinách, kde sú antibiotiká dostupné len na predpis, ich predpisujúci lekári nadmerne používajú a zneužívajú z rôznych zložitých psychosociálnych dôvodov.

Nadmerné predpisovanie antibiotík je v skutočnosti príkladom „tragédie spoločného vlastníctva“. Tragédia spoločného vlastníctva nastáva, keď jednotlivci podnikajú činnosť, ktorú považujú za výhodnú pre seba samého, ale ktorá škodí spoločnosti ako celku. Ak sa takáto činnosť

vykonáva desiatky miliónkrát ročne, ako v prípade nesprávneho predpisovania antibiotík, kolektívna škoda pre spoločnosť je katastrofálna.

Vzhľadom na schopnosť antibiotík zachraňovať životy a neustále oslabovanie tejto sily v dôsledku ich zneužívania, je jednou z najdôležitejších funkcií špecialistu infektológa, pôsobiť ako odborník na ich správne indikovanie a ochranu antibakteriálnych látok. Každý licencovaný poskytovateľ môže predpísať antibiotikum; avšak umením, ktoré si musí osvojiť každý infektológ, je adekvátne rozhodnúť o nepredpísaní antibiotika (tam kde to nie je indikované), eventuálne kedy ukončiť liečbu antibiotikami, ktoré už boli predpísané.

Problémy rezistencie: Genetická analýza naznačuje, že mikróby si vyvinuli mechanizmy rezistencie na antibiotiká už pred viac ako 2 miliardami rokov. Mikróby teda medzi sebou vedú vojnu týmito zbraňami miliónkrát dlhšie, ako ich poznajú ľudia. Môžeme predpokladať, že za 2 miliardy rokov evolučného boja mikróby vymysleli spôsoby, ktoré narušia každú biochemickú dráhu, ktorá sa dá narušiť, a z nutnosti aj mechanizmy rezistencie na ochranu všetkých týchto dráh.

Všestrannú existenciu mechanizmov rezistencie na antibiotiká v prírode zdôrazňuje štúdia, v ktorej boli mikróby kultivované zo stien jaskynného systému, ktorý nikdy predtým nebol preskúmaný ľuďmi a bol izolovaný od povrchu Zeme 4 milióny rokov. Medzi vykultivovanými mikróbmami sa vyskytla rezistencia voči každej triede moderných antibiotík. Rezistencia sa vyskytla nie len na prírodné látky (napr. penicilín), ale aj na syntetické lieky, ktoré na planéte Zemi neexistovali až do 60. – 80. rokov 20. storočia (napr. fluórchinolóny, linezolid, daptomycín).

Tento pozoruhodný nález zdôrazňuje kritický, aj keď málo chápaný fakt o rezistencii na antibiotiká. Rezistencia nevzniká de novo, keď začneme používať antibiotiká v klinickej praxi. Práve naopak, v prírode sú už rozšírené mechanizmy rezistencie na lieky, ktoré sme ešte nevymysleli. Naše klinické použitie antibiotík vyvíja selekčný tlak, ktorý vedie k zvyšujúcej sa frekvencii mechanizmov rezistencie na antibiotiká, ktoré boli v nízkej miere prítomné v prírode už dávno pred objavom antibiotík.

Klinické použitie a ochrana týchto antibakteriálnych látok sú predmetom zvyšku kapitoly.

16.1 Desatoro princípov použitia antibiotík

1. **Správny výber empirickej antibiotickej liečby začína správnou diferenciálnou diagnostikou**

Antibiotiká sa zvyčajne podávajú empiricky, teda bez presnej identifikácie baktérie, ktorá infekciu vyvoláva, alebo dokonca bez toho, aby pacient vôbec bakteriálnu infekciu mal. Prvá zásada správneho používania antibiotík je stanovenie racionálnej a presnej diferenciálnej diagnózy aktuálneho ochorenia pacienta. Antibiotiká by sa mali podávať len vtedy, ak diferenciálna diagnóza zahŕňa pravdepodobnú invazívnu bakteriálnu infekciu. Hoci sa môže zdať zrejmé, že antibiotiká by sa mali podávať len pacientom, ktorí majú bakteriálne infekcie, nedodržanie tejto prvej zásady je jednou z najčastejších príčin zbytočného užívania antibiotík.

Mnohé vírusové infekcie a neinfekčné ochorenia napodobňujú príznaky bakteriálnych infekcií. Preceňovanie pravdepodobnosti bakteriálnych infekcií alebo následkov, ktoré môžu vzniknúť ich neliečením (napríklad pri infekciách horných dýchacích ciest), sú silnými faktormi, ktoré vedú k nevhodnej preskripcii antibiotík. Okrem toho, často podceňujeme následky spôsobené nevhodným predpisovaním antibiotík (jeden z piatich pacientov v antibiotickej liečbe má buď závažné nežiaduce účinky tejto liečby alebo dôjde k superinfekcii rezistentnými patogénmi alebo baktériou *Clostridioides difficile*).

Ďalšou častou príčinou nevhodného predpisovania je zamieňanie si pozitívnych kultivácií s dôkazom infekcie. Prítomnosť pozitívnej kultivácie bez príznakov alebo symptómov infekcie by nemala reflexívne spúšťať predpisovanie antibiotík. Vo väčšine prípadov, pri absencii klinických príznakov infekcie, predstavujú pozitívne kultivácie kolonizáciu alebo kontamináciu a nemali by viesť k liečbe.

Kultivácie z nesterilných miest sú osobitným problémom. Stery z povrchu kože alebo rán, alebo kultivácie odobraté z dýchacích ciest (aj bronchoalveolárnou lavážou), močových alebo

gastrointestinálnych ciest často odzrkadľujú mikrobióm. Rast organizmov z takýchto kultivácií nenaznačuje infekciu u asymptomatických pacientov. Aj keď majú pacienti príznaky, nie je vždy možné rozlíšiť mikrobiálnu etiológiu kultiváciou organizmov z nesterilných miest, ktoré majú polymikrobiálne mikrobiómy. Často prevláda tendencia indikovať liečbu na každý vykultivovaný kmeň baktérií, aj keď väčšina zistených organizmov nie je zvyčajne patogénna. Pri absencii príznakov alebo symptómov klinického ochorenia sa antibiotiká vo všeobecnosti nemajú podávať bez ohľadu na výsledky kultivácie z kože, sterov z rán, sekrétov z dýchacích ciest alebo moču.

Sumár č. 1 Lieč antibiotikami len vysoko suspektnú bakteriálnu infekciu s klinickými príznakmi. Pozitívne kultivácie z nesterilných miest hodnotí kriticky a vždy v kontexte klinického obrazu pacienta. Asymptomatických pacientov s pozitívnymi kultiváciami z kože, rán, sekrétov dýchacích ciest alebo moču nelieč.

2. Aj v prípade bakteriálnej infekcie, lieč len tých, u ktorých antibiotická liečba ovplyvní priebeh ochorenia

Podávanie antibiotík by nemalo byť reflexnou reakciou na infekciu, ale malo by byť súčasťou celkového racionálneho terapeutického plánu pre pacienta. U pacientov, ktorí nemajú bakteriálne infekcie, nemôžu antibiotiká zlepšiť klinický priebeh (ako sa uvádza v princípe 1). Ale ani pacienti, ktorí majú bakteriálne infekcie, nevyžadujú vždy antibiotickú liečbu.

Jedným z klasických príkladov tohto scenára je osteomyelitída v chronicky exponovanej kosti. V tomto prípade bude faktorom účinnosti antibiotík pri osteomyelitíde to, či existuje uskutočniteľný plán na dlhodobé prekrytie rany, aby kosť nebola exponovaná. Nie je racionálne pokúšať sa vyliečiť osteomyelitídu antibiotikami bez tohto plánu. Krátkodobá antibiotická liečba môže byť oprávnená, ak je v okolí osteomyelitídy akútna celulitída. Liečba by však nemala byť predĺžovaná s cieľom vyliečiť takúto osteomyelitídu. Jediné, čo sa dosiahne dlhodobých podávaním antibiotík takémuto pacientovi, je selekcia rezistencie na antibiotiká a vystavenie pacienta závažným vedľajším účinkom antibiotík bez šance vyliečenia infekcie kosti. Až po prekrytí rany možno zvážiť kuratívnu liečbu.

Medzi ďalšie príklady iracionálneho používania antibiotík u pacientov s potvrdenými infekciami patrí použitie antibiotík na liečbu infekcie u terminálne chorého pacienta, ktorý bez ohľadu na podávanie antibiotika čoskoro zomrie na svoje základné ochorenie. Tento scenár vyvoláva komplexné otázky medicínskej etiky. Treba rešpektovať želania pacienta, alebo jeho rodiny týkajúce sa podávania antibiotík, aj keď to znamená následnú škodu pre iných ľudí v spoločnosti tým, že sa podporí rezistencia na antibiotiká? Je dôležité pri rozhodovaní sa zohľadniť aj škodu spôsobenú na spoločnosti, pretože môže prevážiť nad obmedzeným prínosom antibiotickej liečby v takýchto prípadoch. Podávanie antibiotík týmto pacientom, preto nebude prospešné a môže spôsobiť škodu. Takéto použitie zlyháva v jadre Hippokratovej prísahy: *primum non nocere* (predovšetkým neškodiť).

Sumár č. 2 Nelieč antibiotikom to, čo sa nedá vyliečiť. Len podporíš nárast rezistencie, bez benefitu pre pacienta.

3. Empirickú liečbu zaciel na baktérie, ktoré spôsobujú infekciu zvažovanú v diferenciálnej diagnostike

Ak sa na základe racionálnej diferenciálnej diagnostiky zistí, že je potrebná antibiotická liečba, a je vhodná vzhľadom na svoju schopnosť zmeniť priebeh stavu pacienta, musí sa vybrať správne agens.

Všeobecne platí, že preferovanými antibiotickými režimami sú tie, ktoré boli predtým vyhodnotené klinickými skúšaním ako bezpečné a účinné pre cieľové ochorenie. V každom prípade je pri výbere antibiotického režimu dôležitým faktorom spektrum aktivity. Spektrum aktivity empiricky predpísaných antibiotík by malo byť len také široké, ako je potrebné na pokrytie pravdepodobnej mikrobiálnej flóry, ktorá spôsobuje ochorenie. Použitie príliš širokých terapií na liečbu patogénov, s ktorými sa pravdepodobne nestretáme, je nevhodné a bude selektovať rezistenciu bez poskytnutia akéhokoľvek prínosu pre pacienta.

Ako základná zásada platí, že nozokomiálne infekcie sú často spôsobené rezistentnejšími patogénmi, a preto vyžadujú pokrytie pseudomonád alebo iných nefermentujúcich Gram-negatívnych

baktérií. Naopak, komunitné infekcie nie sú vo všeobecnosti spôsobené takýmito baktériami a empirická antibiotická liečba komunitných infekcií by nemala rutinne zahŕňať takéto krytie.

Otázka spektra aktivity zásadne odlišuje antibiotiká od iných liekov. Pre väčšinu liekov platí, že ochorenie pre liečbu ktorého boli schválené, definuje populáciu, ktorá daný liek dostane. Pri antibiotikách sú tieto problémy komplexnejšie. Aj keď je liek s antipseudomonádovou aktivitou bezpečný a účinný pre dané ochorenie, ak je ochorenie typicky spôsobené streptokokmi alebo inými menej rezistentnými patogénmi (napr. komunitné kožné infekcie alebo pneumónia), použitie látky s antipseudomonádovou aktivitou v prvej línii je nevhodné, napriek jej bezpečnosti a účinnosti. Bezpečnosť a účinnosť teda samy osebe nestačia na definovanie použitia vhodného antibiotika. Treba zväžiť spektrum aktivity zamerané na pravdepodobnú mikrobiálnu etiológiu.

Sumár č. 3 Vždy použi antibiotikum s najužším spektrom aktivity, ktoré pokryje všetky predpokladané patogény, ktoré prichádzajú do úvahy podľa zvažovanej diagnózy.

4. Empirická liečba u kriticky chorých musí byť okamžitá

Priestor na chyby je minimálny pri výbere empirickej antibiotickej liečby u kriticky chorých. U pacienta, ktorý je hemodynamicky stabilizovaný a sťažuje sa iba na horúčku a malátnosť, môžeme počkať s nasadením empirickej liečby, kým sa dokončí diagnostika. Naopak, hypotenzný pacient, ktorý vyžaduje liečbu vazopresormi a je hospitalizovaný na JIS, nemôže čakať. Mnohé štúdie zistili, že aj hodinové omeškanie s nasadením účinnej antibiotickej terapie u takýchto pacientov výrazne zvyšuje riziko progresie do septického šoku a smrti.

Rozsah liečby kriticky chorých môže byť tiež širší, ale terapia by sa mala stále zamerať na patogény, s ktorými sa s najväčšou pravdepodobnosťou stretne. Napríklad komunitná pneumónia, intraabdominálne, kožné a močové infekcie nie sú zvyčajne spôsobené kmeňmi pseudomonád mimo veľmi špecifických okolností (napr. pacient s cystickou fibrózou s bronchiektáziami v anamnéze, chronický dialyzovaný pacient alebo pacient so zavedeným katétrom alebo nedávnym chirurgickým zákrokom). Preto ani u kriticky chorého pacienta s infekciou, ktorá začala v komunite nezahŕňame do liečby antipseudomonádové krytie.

Hemodynamicky nestabilní pacienti by mali mať antibiotiká podávané intravenózne, čo najskôr. Je dôležité zdôrazniť, že len naordinovať antibiotikum nestačí. Je nutná kontrola jeho podania.

Sumár č. 4 „Nedostaneš druhú šancu, urobiť prvý dojem“, teda skorá a správne cieleňá empirická antibiotická liečba u kriticky chorého, znamená vysokú šancu na prežitie.

5. Faktory hostiteľa zásadne menia predpokladaný etiologický agens

Hlavný vplyv, ktorý má imunokompromitovaný stav na výber antimikrobiálnej liečby, je rozšírenie spektra patogénov, ktoré musíme zvažovať. Je potrebné zvažovať i neobvyklé bakteriálne patogény, ako napr. *Listeria* a *Nocardia*, vírusové, fungálne patogény a dokonca aj parazitárnu etiológiu. Vo všeobecnosti platí, že vírusové a bakteriálne infekcie sa u imunokompromitovaných pacientov vyskytujú ako akútne ochorenie (po hodinách až dňoch) a fungálne event. parazitárne infekcie ako subakútne či chronické ochorenia (po týždňoch až mesiacoch).

Rôzne formy imunosupresie predisponujú k rôznym typom patogénov. Napríklad neutropenickí pacienti majú vysoké riziko vzniku akútnych pyogénnych bakteriálnych infekcií a tiež invazívnych mykóz. Naopak, pacienti s poruchami T bunkovej imunity majú vyššie riziko vzniku chronických infekcií spôsobených atypickými patogénmi, ako je *Pneumocystis jirovecii*, kryptokoková meningitída, tuberkulóza atď. Pacienti s poruchami humorálnej imunity (napr. vrodenná porúcha B buniek, získaná porúcha B buniek napr. lupus, liečba rituximabom atď.) sú predisponovaní na infekcie spôsobené opúzdrenými bakteriálnymi patogénmi (napr. pneumokoky, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*).

Nie je však pravda, že imunokompromitovaní pacienti sú prirodzene náchylnejší na infekcie spôsobené rezistentnými baktériami. Imunitný systém neurčuje povahu mechanizmov genetickej rezistencie prítomných v baktériách. Skôr to robí životné prostredie a predchádzajúca expozícia

antimikrobiálnym liekom. Neexistujú žiadne dôkazy o tom, že imunokompromitovaní pacienti, ktorí sa nakazia v komunite, bez toho, aby boli v poslednom čase v zdravotníckom zariadení (napr. hemodialýza) alebo boli vystavení antibiotikám, sú náchylnejší na infekcie rezistentnejšími patogénmi ako imunokompetentní pacienti. Preto by rozsah pokrytia vysoko rezistentných bakteriálnych patogénov mal určovať skôr kontakt pacienta so zdravotníckym zariadením, anamnéza nedávnej antibiotickej liečby, ako samotný imunitný stav pacienta.

Pri niektorých typoch závažných pyogénnych infekcií je nutná inhibícia imunitného systému, aby sa zvýšila účinnosť antimikrobiálnych látok. Výstižne to kedysi povedal sir William Osler v roku 1908: „pacienti vo väčšine prípadov zomierajú na premrštenú reakciu organizmu na infekciu, ako na infekciu samotnú“, postulát, ktorý v súčasnosti definuje sepsu, či cytokínovú búrku pri COVID infekcii. Podanie antimikrobiálnej liečby môže v týchto prípadoch viesť k náhlej lýze mikróbov, čím sa do systémovej cirkulácie uvoľní veľa zápalových antigénov. Klasickým príkladom tohto fenoménu je Jarisch-Herxheimerova reakcia pri liečbe syfilisu. Podobne sa pacienti s Gram-negatívnou bakteriémiou môžu po začatí antibiotickej liečby náhle zhoršiť (uvoľnenie endotoxínu do cirkulácie). Ďalšími preukázanými príkladmi, kde náhla lýza patogénov zhoršuje prežívanie a podanie adjuvantných kortikosteroidov spolu s antibiotickou terapiou zlepšuje mortalitu, sú pacienti s pneumocystovou pneumóniou, pneumokokovou a tuberkulóznou meningitídou.

Sumár č. 5 V prípade imunokompromitovaných pacientov uvažuj o širšom spektre etiologických agens (vrátane vírusových, fungálnych a parazitárnych patogénov). Imunokompromitovaní nie sú náchylnejší na infekcie multirezistentnými patogénmi len na základe ich poruchy imunity. V prípade pneumocystovej pneumónie, pneumokokovej a tuberkulózne meningitídy adjuvantná steroidná liečba zlepšuje prežívanie.

6. Farmakokinetické a farmakodynamické princípy ovplyvňujú optimálnu liečbu

Napriek tomu, že sme pri liečbe pacienta s infekciou dodržali vyššie uvedené princípy (adekvátna empirická liečba pokrývajúca všetky predpokladané patogény, zohľadnili pri výbere antibiotika imunitný stav pacienta, začali včasne liečbu u kriticky chorých a pridali steroidy u vybraných závažných infekcií), aj tak nemusíme dosiahnuť adekvátny klinický efekt liečby. Okrem už spomenutých princíпов, musíme brať do úvahy aj penetráciu antibiotika do miesta infekcie a na základe PK/PD upraviť dávkovanie antibiotika. V klinickej praxi sa veľmi často stretávame s poddávkovaním antibiotík, niekedy hraničiacim s homeopatiou.

Infekcie krvného prúdu by sa mali prednostne liečiť antibiotikami, ktoré dosahujú vyššie hladiny v krvi. Antibiotiká s veľkým distribučným objemom, ktoré vo vysokej miere prenikajú do tkanív, ale majú nižšie hladiny v krvi, môžu byť na liečbu bakteriémie nevhodné. K takýmto antibiotikám patria makrolidy, tetracyklíny a rifamycíny. Keďže mnohé antibiotiká zle prenikajú do centrálného nervového systému, na dosiahnutie optimálnych hladín liekov pre takéto infekcie môžu byť potrebné vyššie dávky, ako sú štandardné (napr. ceftriaxón 2 g intravenózne [IV] každých 12 hodín namiesto 1 g IV raz denne). Naopak, mnoho liekov dobre preniká do obličiek a moču. Medzi tie s najvyššími hladinami v moči patria aminoglykozidy, fluórchinolóny, trimetoprím-sulfametoxazol a β -laktámové antibiotiká. Fluórchinolóny a TMP-SMX majú tiež vynikajúcu penetráciu do prostaty. Preto sa takéto antibiotiká môžu uprednostňovať pri infekciách prostaty.

Mnoho rokov sa v lekárskej praxi predpokladalo, že na liečbu chronických kostných infekcií je potrebná intravenózna terapia. Avšak mnohé antibiotiká dosahujú v kosti hladiny dostatočné na liečbu osteomyelitídy aj pri perorálnom podaní, vrátane TMP-SMX, klindamycínu, linezolidu, rifampicínu, metronidazolu atď. Na základe farmakologických údajov viaceré randomizované kontrolované klinické štúdie zistili, že perorálna terapia TMP-SMX (najmä v kombinácii s rifampicínom), klindamycínom alebo fluórchinolónmi je rovnako účinná ako intravenózna liečba pri manažmente osteomyelitídy.

U kriticky chorých pacientov môže byť perorálna antibiotická liečba menej žiaduca z dvoch dôvodov. Po prvé, existujú obavy ohľadom absorpcie liekov z gastrointestinálneho traktu u kriticky chorých pacientov, ktorí môžu mať znížený prietok krvi črevami. Po druhé, všetky lieky dosiahnu maximálne hladiny rýchlejšie pri intravenóznom podaní, čo môže byť rozhodujúce u kriticky choreho pacienta.

Rôzne antibiotiká zabíjajú baktérie rôznymi PK/PD parametrami. Niektoré antibiotiká, ako sú β -laktámy, sú časovo závislými zabijakmi a čas strávený nad minimálnou inhibičnou koncentráciou (MIC) je oveľa lepším prediktorom účinnosti ako to, aká vysoká koncentrácia je dosiahnutá. Pri takýchto liekoch je racionálne predĺžiť infúziu, zvýšiť frekvenciu dávkovania, alebo dokonca použiť kontinuálnu infúziu, čo vedie k dlhšiemu času strávenému nad MIC. Klinické údaje skutočne potvrdzujú, že predĺžené infúzie β -laktámov môžu viesť k lepším klinickým výsledkom. Je však dôležité zdôrazniť, že pri predĺženej infúzii sa dosiahnu nižšie maximálne hladiny lieku. Ak má teda liečený mikroorganizmus vysokú MIC, predĺženie infúzie môže znížiť účinnosť tým, že zabráni dosiahnutiu koncentrácií antibiotika nad MIC. Napríklad pri MIC karbapenémov vyššej ako 16 $\mu\text{g/mL}$ predĺženie infúzie karbapenému zabráni dosiahnutiu koncentrácie lieku nad MIC, čo vedie k zníženému zabíjaniu baktérií. Preto môže byť častejšie dávkovanie na dosiahnutie adekvátnych hladín nad MIC výhodnejšie pri izolátoch s vyššími MIC.

Niektoré antibiotiká nemajú lineárnu farmakokinetiku dávkovania a optimalizácia dávkovania môže viesť k lepším výsledkom. Napríklad zvýšenie dávky levofloxacínu z 500 na 750 mg raz denne (50% zvýšenie) umožňuje 100% zvýšenie dosiahnutých sérových koncentrácií. Podobne je to s rifampicínom, ktorého biliárne vylučovanie je nasýtené pri dávke približne 450 mg, dávkovanie rifampicínu v dávke 600 mg raz denne vedie k výrazne vyšším 24-hodinovým sérovým koncentráciám pod krivkou ako dávkovanie 300 mg dvakrát denne.

Nakoniec je dôležité zabezpečiť, aby si antibiotikum zachovalo antimikrobiálnu aktivitu v mieste infekcie. Aj keď väčšina antibiotík je účinná vo väčšine tkanív, existujú výnimky. Napríklad nízke koncentrácie kyslíka a nízke pH, ako napr. v abscesoch, môže inaktivovať účinnosť aminoglykozidov blokovaním ich vstrebávania. Preto použitie aminoglykozidov nie je žiaduce pri liečbe abscesov. Jedinečná situácia bola objavená pri daptomycíne počas jeho pilotnej klinickej štúdie na liečbu komunitnej pneumónie. Zistilo sa, že daptomycín bol menej účinný ako komparátor, čo sa následne vysvetlilo inhibíciou antibiotika pľúcny surfaktantom. Preto sa daptomycín nemá používať na liečbu alveolárnej pneumónie. Toto sú konkrétne príklady toho, ako mikroprostredie tkaniva ovplyvňuje antibakteriálnu účinnosť. Vo väčšine prípadov, ak sa v mieste infekcie dosiahnu adekvátne hladiny lieku, dosiahne sa aj správna antimikrobiálna účinnosť.

Sumár č. 6 Zhodnot' či podávané antibiotikum adekvátne preniká do miesta infekcie. Intravenózne antibiotiká sú nutné u kriticky chorých, infekcií krvného prúdu a iných závažných infekcií (napr. CNS). Koncentračne závislé antibiotiká vyžadujú vždy maximalizáciu koncentráciu (aminoglykozidy, fluórchinolóny), časovo závislé antibiotiká vyžadujú buď navýšenie frekvencie dávkovania, predĺženie času infúzie alebo kontinuálne podávanie (β -laktámy). Toto platí hlavne u kriticky chorých, ktorí majú výrazne zmenenú FK/FD.

7. Deeskalácia antibiotík na základe klinického obrazu, mikrobiologických a laboratórnych parametrov

V prípade, že sme začali antimikrobiálnu liečbu bez poznania etiologického agens, liečbu je nutné následne upraviť podľa niekoľkých faktorov. Prvým je mikrobiálna identifikácia alebo jej absencia. Výsledok Gramovho farbenia alebo identifikácia druhu patogénu často postačuje na umožnenie "deeskalácie" antibiotík, a to aj bez výsledku testu citlivosti. Napríklad u pacientov s rastom Gram-negatívnych bacilov v hemokultúre možno vysadiť empirický iniciovaný vankomycín. Naopak, u pacienta s rastom Gram-pozitívnych kokov v krvi možno vysadiť empirické antibiotiká zamerané na Gram-negatívne tyčinky. Podobne u pacientov s komunitnou pneumóniou, ktorí majú pozitívny streptokokový antigén z moču, možno vysadiť liečbu na atypické patogény a pokračovať v liečbe β -laktámovými liekmi. Akonáhle sú dostupné výsledky citlivosti, liečba by sa mala upraviť/zúžiť tak, aby zodpovedala profilu citlivosti.

Aj keď sú mikrobiologické výsledky negatívne, absencia pozitívnych kultúr môže byť tiež nápomocná pre deeskaláciu. Napríklad empirické krytie vankomycínom sa často používa u pacientov so sepsou neznámej etiológie alebo nozokomiálnou pneumóniou na pokrytie meticilín-rezistentného *S. aureus*. Tento patogén dobre rastie v štandardných kultúrach. Ak po 24-48 hodinách nie je prítomný

žiadny rast Gram-pozitívnych kokov v strapcoch, empirické podávanie vankomycínu sa zvyčajne môže ukončiť.

Ďalším faktorom, ktorý treba zvážiť, je klinická odpoveď na liečbu. Vždy, keď sa začne antibakteriálna liečba, ošetrojúci lekár by mal vopred vedieť, ktoré parametre treba sledovať, aby zistil, či je liečba účinná. Antibakteriálna liečba účinná proti cieľovému patogénu je vždy vysoko účinná. Klinické príznaky a biomarkery sa pri väčšine typov infekcií dramaticky zlepšia do 1 až 2 dní po začatí správnej liečby. Kľúčom je určiť, ktoré príznaky alebo biomarkery infekcie sú prítomné na začiatku a na základe následnej dynamiky týchto biomarkerov, riadiť ďalšie terapeutické rozhodnutia. Ak však pacient nereaguje na liečbu do 1 alebo 2 dní, môže byť potrebné zvážiť alternatívne terapeutické alebo diagnostické intervencie, hlavne v situácii, keď mikrobiálna etiológia nie je známa.

Biomarker umožňujúci skoré ukončenie (alebo nenasadenie) antibakteriálnej terapie je prokalcitonín. Desiatky randomizovaných kontrolovaných štúdií skúmalo použitie prokalcitonínu pri rozhodovaní sa o nezačatí liečby u pacientov bez sepsy, eventuálne skorom ukončení antibiotickej liečby u pacientov so závažným priebehom sepsy. Štúdie sa uskutočnili v rôznych podmienkach poskytovanej zdravotnej starostlivosti, vrátane pohotovostí, lôžkových oddelení a jednotiek intenzívnej starostlivosti.

Metaanalýzy týchto štúdií ukázali, že začlenenie prokalcitonínu do terapeutického rozhodovania viedlo k viac ako 25% skráteniu trvania antibakteriálnej terapie, významnému zníženiu nežiaducich udalostí súvisiacich s použitím antibiotík, pričom, nie len, že nebol zistený nepriaznivý priebeh ochorenia, ba naopak došlo k signifikantnému poklesu mortality pri kratších liečebných schémach antibiotickej terapie.

V praxi musia infektológovia napomáhať pri správnom a racionálnom používaní prokalcitonínu, pretože ošetrojúci lekári môžu mať tendenciu ignorovať negatívne výsledky prokalcitonínu ako nepriekazné, alebo používať pozitívne hodnoty prokalcitonín na ospravedlnenie použitia antibiotík (mierne zvýšenie hladín môžeme pozorovať napr. u pacientov s akútnou renálnou insuficienciou, hepatálnym poškodením, maláriou atď.). Ako každý biomarker má i prokalcitonín svoje limitácie („dobrý sluha, zlý pán“). Práve preto odporúčame v nejasných situáciách sledovanie dynamiky hodnôt prokalcitonínu, ktoré môže byť nápomocné pri rozhodovaní sa o začatí antimikrobiálnej liečby. Navyše chceme zdôrazniť, že pri zvažovanej iniciácii antimikrobiálnej liečby má najvyššiu prioritu klinický stav pacienta, biomarkery sú len doplňujúce laboratórne vyšetrenia.

Rozhodovanie o ukončení antibiotickej liečby na základe hodnôt prokalcitonínu nie je optimálne pri niektorých typoch hlboko uložených infekcií (napr. endokarditída, osteomyelitída), u patogénov alebo diagnóz, ktoré vyžadujú dlhšie či presne časovo stanovené liečebné režimy (napr. *Listeria*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter*, streptokoková tonzilitída, meningitída atď.), alebo u imunokompromitovaných pacientov (napr. liečba imunosupresívami po transplantácii, biologická liečba, HIV atď.). Ak teda poznáme silné i slabé stránky použitia tohto biomarkeru, môže byť užitočným nástrojom pre optimalizáciu antimikrobiálnej liečby infekcií.

Sumár č. 7 Medicína založená na dôkazoch odporúča skorú deescaláciu antibiotickej liečby na základe kombinácie klinických, kultivačných a biochemických parametrov. Rozhodujúci je 2.-3. deň antimikrobiálnej liečby, keďže dostávame prvé výsledky mikrobiologických vyšetrení a vieme zhodnotiť dynamiku klinického stavu a hodnôt prokalcitonínu. Finálne rozhodnutie lekára o nasadení/vysadení/deescalácii antimikrobiálnej liečby je vždy mozaikou troch parametrov – klinický obraz, mikrobiologické výsledky a hodnoty laboratórných parametrov.

8. Ak liečba nefunguje, uvažuj nad neošetreným zdrojom infekcie, alebo inou diagnózou, pred tým než obviňuješ rezistenciu a rozšíriš antimikrobiálnu liečbu

Ak antibiotická liečba nevedla k poklesu horúčky, počtu bielych krviniek, purulentnej sekrécie, príznakov zápalu (rubor, tumor, dolor, calor), hladiny prokalcitonínu a podobne, v priebehu dvoch dní, je potrebné ju prehodnotiť. Hoci má ošetrojúci lekár zvyčajne tendenciu obviňovať „rezistenciu na antibiotiká“ a snaží sa rozšíriť antibakteriálnu terapiu, mal by pred týmto rozhodnutím zvážiť iné dve príčiny.

Jednou z možností je, že nebolo vykonané dostatočné ošetrenie zdroja infekcie. Dostatočnosť kontroly zdroja, ako napríklad odstránenie hnisu, odstránenie cudzích materiálov alebo iných ložísk infekcie, je základom úspešného zvládnutia infekcií. Neúspech kontroly zdroja nezávisle zvyšuje riziko zlyhanie liečby a úmrtnosť bez ohľadu na adekvátnosť antibiotickej liečby. Na diagnostiku zdroja infekcie a následnú kontrolu efektivity uskutočnenej intervencie sa najčastejšie používajú zobrazovacie metódy. Tieto metodiky (RTG, USG, CT) dokážu odhaliť skrytý zdroj infekcie (napr. nediagnostikovaný podkožný absces u pacienta, ktorému zlyháva liečba celulitídy, tvorbu nového abscesu počas liečby intraabdominálnej infekcie, empyém u pacienta s komunitne získaným zápalom pľúc, apod.). Rozšírenie antibiotickej liečby v takýchto situáciách nevedie ku klinickému zlepšeniu.

Druhým vysvetlením nedostatočnej odpovede na antibiotickú liečbu, môže byť mylné pripisovanie klinického stavu pacienta bakteriálnej infekcii. Preto by sa u pacientov, ktorí nereagujú na antibakteriálnu terapiu, mala okrem posúdenia nutnosti ošetrenia zdroja infekcie, zvažovať aj alternatívna diagnóza. Bežné infekcie, ako je komunitne získaný zápal pľúc a celulitída, majú príznaky a symptómy, ktoré môžu imitovať iné neinfekčné ochorenia. Pacienti s celulitídou sú bežne nesprávne diagnostikovaní, pričom majú iné zápalové kožné poruchy na podklade napr. venózne stázy, kontaktnej dermatitídy, alergických reakcií alebo lymfedému. Obdobne bakteriálny zápal pľúc môže klinicky napodobňovať pľúcny edém, pľúcnu embóliu, vírusový zápal pľúc a podobne.

Medzi ďalšie často sa vyskytujúce neinfekčné príčiny horúčky, ktoré nereagujú na antibiotiká, patrí lieková horúčka (ktorú môže v skutočnosti spôsobiť samotné antibiotikum, čo vedie k predĺženým a zbytočným antibiotickým kúram), malignita a reumatologické ochorenia.

Sumár č. 8 Ak pacient nereaguje na antibiotickú liečbu, uvažuj o nutnosti ošetrenia zdroja infekcie alebo o inej neinfekčnej príčine klinického stavu pacienta, pred tým, ako rozšíriš spektrum antibiotickej liečby. Využi dostupné zobrazovacie metodiky. U väčšiny pacientov postačuje ultrasonografia na rýchle zorientovanie sa a zhodnotenie nutnosti chirurgického ošetrenia zdroja infekcie (pľúca, abdomen, mäkké tkanivá). Táto metodika je rýchla, nepredstavuje radiačnú záťaž a umožňuje jednoduché sledovanie a kontrolu po chirurgickej intervencii (napr. drenáž empyému hrudníka).

9. Odlíš novú infekciu od zlyhania liečby

Pacienti môžu počas pobytu v zdravotníckom zariadení prekonať viaceré infekcie. Preto by sme mali k pacientovi, ktorý adekvátne zareagoval na iniciálnu antibiotickú liečbu (pokles horúčky, prokalcitonínu) pristupovať inak, ako k pacientovi, ktorý na takúto liečbu iniciálne vôbec nezareagoval (viď bod 8). Znovu objavenie sa klinických známkov infekcie a opätovná elevácia biomarkerov, by mal vzbudiť obavy z novej infekcie, a nie z pretrvávania pôvodnej infekcie.

Len zriedkavo znamená rekrudescencia príznakov, vznik antibiotickej rezistencie u pôvodného patogénu (môže sa vyskytnúť v prípade špeciálnych patogénov, a to hlavne v prípade kmeňa *Acinetobacter*). Väčšinou sa jedná o nový nozokomiálny patogén. Keďže títo pacienti boli nedávno liečení antibiotikami, je rozumné rozšíriť liečbu tak, aby pokrývala vysoko rezistentné patogény.

Sumár č. 9 Ak dôjde počas iniciálnej antibiotickej liečby ku klinickému zlepšeniu, poklesu zápalových parametrov a následne sa opätovne klinický stav pacienta zhorší, uvažuj o možnej nozokomiálnej infekcii a správne rozšír antibiotickú liečbu.

10. Dĺžka antibiotickej liečby by mala byť založená na dôkazoch a zároveň čo najkratšia

Antibiotiká by sa mali podávať iba tak dlho, ako je potrebné na vyliečenie infekcie. Žiaľ, aj v ére medicíny založenej na dôkazoch, určuje častokrát trvanie dĺžky antibiotickej liečby výnos Konštantína Veľkého, ktorý v roku 321 n.l. nariadil, že týždeň bude mať 7 dní. Tento približne 1700 rokov starý výnos zostáva hlavným „mottom“ mnohých antibiotických schém, ktoré sa určujú v 7-dňových prírastkoch.

Našťastie sa v posledných rokoch uskutočnilo množstvo klinických štúdií porovnávajúcich dlhodobú a krátkodobú antibiotickú terapiu, pričom krátke režimy nie sú založené na 7-dňových prírastkoch. V každej takejto štúdií, ktorá sa kedy uskutočnila u pacientov s určitými typmi infekcií (tabuľka č.35), sa zistilo, že krátkodobá liečba je rovnako účinná ako dlhodobá liečba a v niekoľkých štúdiách znamenala nižšiu mieru rozvoja rezistencie.

Tabuľka 35 Porovnanie efektivity krátkodobej a dlhodobej antibiotickej liečby

Ochorenie	Krátkodobá liečba (dni)	Dlhodobá liečba (dni)	Záver
Chronická bronchitída s akútnou exacerbáciou	≤ 5	≥ 7	Rovnaký efekt
Intraabdominálne infekcie	4	10	Rovnaký efekt
Febrilná neutropénia	do klinickej stabilizácie a poklesu febrilít	do klinickej stabilizácie, poklesu febrilít a úpravy neutropénie	Rovnaký efekt
Chronická osteomyelitída	42	84	Rovnaký efekt
Komunitne získaná pneumónia	3–5	7–14	Rovnaký efekt
Nozokomiálna pneumónia	≤ 8	10–15	Rovnaký efekt
Pyelonefritída	5–7	10–14	Rovnaký efekt
Infekcie kože (celulitída, abscesy, ranové infekcie)	5–6	10–14	Rovnaký efekt
Akútna bakteriálna sinusitída	5	10	Rovnaký efekt

Krátkodobá liečba antibiotikami znižujú riziko nežiadúcich účinkov antibiotík a môžu viesť k zníženému vplyvu na mikrobióm, čím sa zabráni superinfekciám, prípadne iným metabolickým následkom z narušenia mikrobiómu. Preto už nie je potrebné a žiaduce voliť dĺžku liečby antibiotikami pri mnohých infekciách na základe 7-dňových intervalov. Tam, kde je to možné, by malo trvanie liečby byť krátke a založené na údajoch z klinických štúdií.

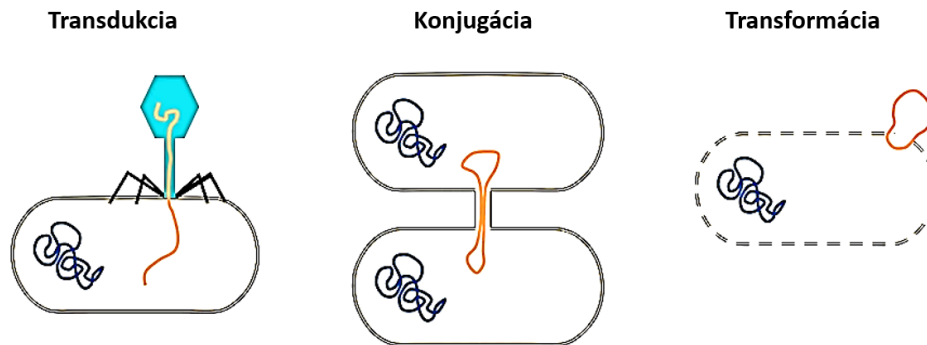
Sumár č. 10 Krátkodobé režimy antibiotickej liečby sú vo vyššie uvedených prípadoch rovnako účinné ako dlhodobá liečba.

Záver: Ako zvykne hovoriť nemenovaná infektologička: „antibiotiká nie sú lentilky“. Antibiotiká sú zázračné lieky, ktoré zásadne zmenili prax medicíny. Ich neuveriteľná moc liečiť a uzdravovať je však prchavá. Čím viac ich používame, tým rýchlejšie ich strácame. Prenos rezistencie má za následok zdieľané riziko pre celú spoločnosť. Jeden zo zakladateľov antiinfekčnej chemoterapie, Dr. Walsh McDermott, napísal: „Nie je prehnané tvrdiť, že zavedenie antibiotík znamenalo podobnú zmenu pre 20. storočie, ako modifikácia parného stroja Jamesom Wattom v 18. storočí. Táto zmena bola naozaj zásadná. Jeden deň sme nemohli zachrániť prakticky žiadne životy, hneď na druhý deň sme tak mohli urobiť pri širokom spektre chorôb. Získali sme úžasnú silu“. Infektológovia nesú zodpovednosť za adekvátnosť antimikrobiálnej liečby infekčných ochorení, s vedomím nutnosti ochrany a uchovania antibiotík pred hrozbou nárastu rezistencie.

16.2 Molekulárne mechanizmy antibiotickej rezistencie

Úvod: Genetická variabilita je nevyhnutná pre mikrobiálnu evolúciu. Úspech mikroorganizmu závisí na jeho schopnosti prispôbiť sa meniacim sa environmentálnym podmienkam. Antimikrobiálne látky vyvíjajú silný selekčný tlak na bakteriálne populácie, na základe čoho, baktérie schopné odolávať, získavajú výhodu. Ku genetickej variabilite dochádza troma rôznymi mechanizmami.

Prvým mechanizmom sú malé bodové mutácie na úrovni nukleotidov, druhým je preskupenie väčších nukleotidových segmentov z jedného miesta bakteriálneho chromozómu event. plazmidu na druhé (inverzia, duplikácia, inzercia a delécia). Tretím mechanizmom je akvizícia veľkých cudzích segmentov DNA, prenášaných buď plazmidmi v rámci spojenia dvoch baktérií (konjugácia), pomocou transpozónov („parazitické sekvencie DNA“), bakteriofágmi (transdukcia) alebo dôjde k získaniu sekvencií DNA z prostredia (napr. z umierajúcej baktérie - transformácia) (obrázok č.33).



Obrázok 33 Schéma prenosu informácie kódujúcej rezistenciu

Získanie viacerých génov rezistencie naraz sa nazýva „evolúcia kvantovým skokom“ a predstavuje signifikantnú výhodu pre baktérie, ktoré sú prítomné u pacientov liečených viacerými skupinami antibiotík. Tieto mechanizmy dávajú baktériám zdanlivo neobmedzené schopnosti vyvinúť rezistenciu voči akémukolvek antibiotiku (multirezistencia). Príkladmi baktérií zužitkovávajúcich plazmidmi prenášané gény rezistencie sú napr. *Klebsiella pneumoniae* produkujúca karbapenemázu, vankomycín rezistentný *Staphylococcus aureus* (VRSA) a daptomycín rezistentný *Staphylococcus aureus*, čím potvrdzujú schopnosť mikroorganizmov prispôbiť sa environmentálnym „stresom“, ako je expozícia antibiotikám.

Prirodzená rezistencia: Viaceré baktérie prejavujú prirodzenú rezistenciu voči niektorým antibiotikám v dôsledku ich štruktúry alebo metabolických vlastností. Príkladom prirodzenej, inak nazývanej aj inherentnej rezistencie, je napríklad odolnosť mykoplazmiem voči β -laktámovým antibiotikám, odolnosť Gram-negatívnych baktérií voči glykopeptidom alebo odolnosť rodov *Proteus*, *Providencia* a *Morganella* voči kolistínu.

Prirodzená rezistencia znamená, že celá populácia určitého druhu baktérií je už inherentne odolná voči konkrétnemu antibiotiku. Okrem toho je bežné, že väčšina kmeňov tohto druhu je rezistentná aj voči ďalším antibiotikám. Napríklad stafylokoky sú viac ako 90 % rezistentné voči penicilínu (vďaka tvorbe penicilinázy), *Enterococcus faecium* je rezistentný voči všetkým β -laktámovým antibiotikám (vďaka zmene PBP), baktérie z rodov *Enterobacter*, *Citrobacter* a *Morganella* sú rezistentné voči cefalosporínom 2. generácie (vďaka inducibilnej produkcii β -laktamáz AmpC).

Získaná rezistencia: Získaná rezistencia sa u mnohých baktérií objavila po zavedení antibiotík do liečby infekčných ochorení. V súčasnosti je popísaných minimálne deväť rôznych mechanizmov rezistencie.

1. Enzymatická inaktivácia antibiotika

Enzymatická inaktivácia antibiotík je u patogénnych baktérií veľmi bežná, pretože ide o veľmi účinný a zároveň ekonomicky efektívny spôsob, ako dosiahnuť rezistenciu. Jedna molekula enzýmu dokáže rýchlo inaktivovať veľké množstvo molekúl antibiotika. Ďalšou výhodou tohto mechanizmu rezistencie je ľahká šírenie v bakteriálnych populáciách.

Rezistencia voči β -laktámovým antibiotikám sa prevažne uskutočňuje prostredníctvom produkcie β -laktamáz, enzýmov, ktoré tieto antibiotiká inaktivujú. Rozkladajú väzbu v β -laktámovom kruhu. β -laktamázy sú kódované buď chromozómovými génmi, alebo prenosnými génmi umiestnenými na plazmidoch a transpozónoch. Okrem toho sa gény β -laktamáz (*bla*) často nachádzajú na integrónoch, ktoré nesú viacero determinantov rezistencie. Integróny môžu uľahčiť ďalšie šírenie rezistencie voči viacerým liekom medzi rôznymi druhmi baktérií.

β -laktamázy môžu byť klasifikované podľa svojej aminokyselinovej štruktúry do štyroch molekulárnych tried, od A po D (tabuľka č.36), pričom toto delenie prvýkrát navrhol Robert P. Ambler. β -laktamázy triedy A, C a D štípie β -laktámový kruh prostredníctvom serínového rezidua na svojom aktívnom mieste, zatiaľ čo enzýmy triedy B sú metalo- β -laktamázy (MBL), ktoré využívajú zinok Zn^{2+} na rozklad amidovej väzby.

Tabuľka 36 Skupiny β -laktamáz podľa Amblera

	Trieda	β -laktamáza	Príklad
serínové β -laktamázy	A	β -laktamázy s rozšíreným spektrom ESBL TEM ESBL SHV ESBL CTX-M Karbapenamázy	TEM-1, TEM-2 SHV-1 TEM-3 SHV-5 CTX-M1, CTX-M9 KPC
	C	AmpC β -laktamázy (chromozomálne) AmpC β -laktamázy (plazmidové)	AmpC CMY, DHA
	D	β -laktamázy s rozšíreným spektrom ESBL, OXA karbapenamázy	OXA-1, OXA-9 OXA-2, OXA-10 OXA-48, OXA-23
zinkové β -laktamázy	B	metalo- β -laktamázy	VIM, IMP, NDM

Natívne β -laktamázy s úzkym spektrom

Prvý β -laktamázu popísali ako "penicilázu", ktorá dokázala štípieť penicilín v *E. coli* v roku 1940, takmer v rovnakom čase, ako bol prvýkrát použitý penicilín v klinickej praxi. V nasledujúcich rokoch sa rýchlo rozšírila rezistencia voči penicilínu kódovaná plazmidmi medzi väčšinou klinických izolátov *S. aureus*. U Gram-negatívnych organizmov bol vzostup rezistencie voči ampicilínu v 60. rokoch pripisovaný vzniku TEM-1, plazmidom kódovanej β -laktamázy, ktorá bola pomenovaná podľa gréckeho pacienta Temoniera, u ktorého bola prvýkrát izolovaná. Rodina TEM β -laktamáz sa rozšírila po celom svete medzi rôznymi *Enterobacteriaceae*. Taktiež chromozómovo aj plazmidmi kódované β -laktamázy typu SHV (sulf-hydril variable) s podobnou molekulárnou štruktúrou s enzýmami typu TEM, sa rýchlo rozšírili medzi izolátmi *E. coli* a *K. pneumoniae*.

β -laktamázy s rozšíreným spektrom (ESBL)

Vývoj tretej generácie cefalosporínov, ktoré boli pôvodne stabilné voči účinku β -laktamáz typu TEM a SHV, bol rýchlo nasledovaný vznikom a globálnym šírením ESBL, schopných štípieť monobaktámy a širokospektrálne cefalosporíny.

Rozšírené spektrum aktivity u ESBL odvodených z TEM vzniká prostredníctvom zmeny jednej alebo viacerých aminokyselín, ktoré menia konfiguráciu enzýmu na jeho aktívnom mieste, čím ho robia

prístupnejším k objemným R1 oxymino bočným reťazcom tretej generácie cefalosporínov (cefotaxim, cefpodoxím, ceftazidím, ceftriaxón) a monobaktámu (aztreonam).

Prvá TEM-odvodená ESBL, TEM-3, bol prvý krát popísaná v roku 1988. Dnes existuje viac ako 220 TEM-odvodených ESBL. Tieto enzýmy sa nachádzajú hlavne v izolátoch *E. coli* a *Kl. pneumoniae*, ale tiež v iných *Enterobacteriaceae*, ako sú *Enterobacter aerogenes*, *Morganella morganii*, *Proteus spp.* a *Salmonella spp.* Väčšina TEM-odvodených ESBL zostáva citlivá na inhibíciu kyselinou klavulánovou, hoci boli popísané aj varianty rezistentných TEM voči tomuto inhibítoru.

ESBL deriváty SHV-1 vznikajú tiež bodovými mutáciami (jedna alebo viac aminokyselinových substitúcií) na jej aktívnom mieste. ESBL typu SHV sa nachádzajú hlavne v kmeňoch *Kl. pneumoniae*.

Cefotaxim-M (CTX-M) β -laktamázy nie sú evolučne spojené s rodinami SHV a TEM. Všeobecne platí, že rodina CTX-M štiepi cefotaxim a ceftriaxón lepšie ako ceftazidím a s väčšou účinnosťou sú inhibované tazobaktámom ako kyselinou klavulánovou. Enzýmy CTX-M sa rýchlo rozšírili a aktuálne patria celosvetovo medzi najrozšírenejšie ESBL.

Oxacilínové β -laktamázy (OXA) sú tiež prenášané plazmidmi a štiepia oxacilín a jeho deriváty veľmi efektívne. Sú minimálne inhibované kyselinou klavulánovou. ESBL odvodené z OXA boli popísané hlavne u *Ps. aeruginosa*, u ktorej zabezpečujú vysokoúrovňovú rezistenciu voči oxymino- β -laktámom.

AmpC β -laktamázy sú primárne chromozómové enzýmy, ktoré poskytujú rezistenciu voči penicilínom, úzko spektrálnym cefalosporínom, oxymino- β -laktámom a cephamycínom a nie sú citlivé na inhibítory β -laktamáz, ako je kyselina klavulánová. Cefepím (4. generácia) a aztreonam sú obvykle odolné voči inhibícii AmpC. Produkcia AmpC u Gram-negatívnych tyčínok je obvykle potlačená. Avšak dočasné zvýšenie produkcie (10- až 100-násobne) môže nastať v prítomnosti β -laktámových antibiotík (inducibilné AmpC enzýmy) u nasledujúcich kmeňov: *Enterobacter*, *Citrobacter freundii*, *Serratia*, *M. morganii*, *Providencia* a *Ps. aeruginosa*. Produkcia AmpC β -laktamázy sa vracia na nízku úroveň po skončení expozície antibiotikám, pokiaľ nedôjde k spontánnym mutáciám v géne *ampD*, ktoré vedú k trvalému nadmernému produkovaniu (derepresii) u týchto druhov. Použitie cefalosporínov tretej generácie pri infekciách patogénmi *Enterobacter spp.* môže preto vyselektovať nadmerný rast týchto stabilne dereprimovaných mutantov, čo vedie k vzniku rezistencie počas liečby.

Karbapenemázy

Karbapenemázy zabezpečujú baktériám najväčšie spektrum rezistencie voči antibiotikám, pretože dokážu štiepiť nielen širokospektrálne penicilíny, oxymino-cefalosporíny, cefamycíny ale aj karbapenémy. Kmene *Kl. pneumoniae* produkujúcej karbapenemázy (KPC) sú v súčasnosti najdôležitejšie serínové karbapenemázy typu A. Od ich prvotnej identifikácie na severovýchode USA, sa KPC postupne objavili po celom svete u niekoľkých ďalších Gram-negatívnych druhov, ako sú napr. *E. coli*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Serratia* a *Ps. aeruginosa*

MBL skupiny B využívajú kation zinku na štiepenie β -laktámového kruhu. Sú citlivé na iónové chelátory, ako je ethyléndiaminotetraoctová kyselina (EDTA) a sú odolné voči klavulanátu, tazobaktámu, sulbaktámu i avibaktámu. Zabezpečujú rezistenciu voči všetkým β -laktámovým antibiotikám s výnimkou monobaktámov. Chromozomálne kódované MBL sa nachádzajú hlavne u environmentálnych izolátov *Aeromonas*, *Stenotrophomonas spp.*, ktoré majú zvyčajne nízky patogénny potenciál. Väčšina klinicky dôležitých MBL patrí do piatich rôznych rodín: imipeném (IMP), Verona-integron MBL (VIM), Sao Paulo MBL (SPM), German imipenáza (GIM) a Seoul imipenemáza [SIM]), ktoré sa obvykle prenášajú pomocou mobilných génových elementov vložených do integrónov a šíria sa prostredníctvom *Ps. aeruginosa*, *Acinetobacter*, iných Gram-negatívnych nefermentujúcich baktérií a enterálnych patogénov.

Najväčšiu pozornosť si v poslednej dobe získala New Delhi MBL (NDM-1). Pôvodne opísaná v izoláte *Kl. pneumoniae* z Indie v roku 2008. Odvtedy došlo k celosvetovému rozšíreniu hlavne v súvislosti s cestovaním do Indie alebo Pakistanu. Tieto enzýmy poskytujú rezistenciu voči všetkým β -laktámom s výnimkou aztreonamu. Väčšina MBL sa však nachádza na mobilných génových kazetách vložených do integrónov, ktoré obsahujú ďalšie gény rezistencie voči iným triedam antimikrobiálnych látok. Takto sa výrazne obmedzujú terapeutické možnosti závažných infekcií. Nedávne metagenomické analýzy naznačujú, že väčšina MBL pravdepodobne pochádza z druhu *Shewanella spp.*, a že gény pre

mnoho ďalších, zatiaľ necharakterizovaných metalo-enzýmov sú prítomné v prostredí a komenzálnych baktériách.

Nakoniec, karbapenemázy triedy D boli popísané v štyroch podskupinách OXA β -laktamáz (OXA-23, OXA-24, OXA-58 a OXA-146), hlavne u kmeňov *Ac. baumannii*. Ich celkovo slabšia karbapenemázová aktivita je posilnená spojením s ďalšími mechanizmami rezistencie, ako je napr. znížená permeabilita bakteriálnej membrány alebo zvýšeným aktívnym transportom antibiotika z bakteriálnej bunky.

β -laktamázy Gram-pozitívnych baktérií

Medzi Gram-pozitívnymi baktériami sú stafylokoky hlavnými patogénmi, ktoré produkujú β -laktamázy. Stafylokokové β -laktamázy preferenčne štiepia penicilíny. Väčšina z nich je inducibilná a vylučuje sa extracelulárne. Gény, ktoré kódujú stafylokokové β -laktamázy, sú obvykle prenášané na malých plazmidoch alebo transpozónoch. Enterokoky produkujú plazmidmi determinovanú β -laktamázu, ktorá sa zdá byť stafylokokového pôvodu. Od vzniku prvého kmeňa v Texase v roku 1981 boli β -laktamázy produkujúce enterokoky hlásené po celých Spojených štátoch a v Južnej Amerike. Gény kódujúce tieto β -laktamázy často koexistujú s génmi, ktoré určujú vysokú úroveň rezistencie voči gentamicínu.

Ako si vlastne predstaviť súboj antibiotika na jednej strane a baktérie produkujúcej β -laktamázu na strane druhej?

Uvedieme 3 možné scenáre podľa typu baktérie

1. Najjednoduchší model je v prípade stafylokokov produkujúcich penicilínázu, v ktorom baktérie, po vystavení penicilínu, začnú produkovať β -laktamázu, ktorú vylučujú extracelulárne (Gram-pozitívna baktéria má minimálny periplazmatický priestor). Následne dochádza k dvom súčasným udalostiam:

(a) dochádza k lýze baktérií účinkom penicilínu a súčasne,

(b) β -laktamáza hydrolyzuje penicilín

Ak po poklese hladiny penicilínu pod MIC ostanú viabilné baktérie, dôjde k ich opätovnému rozmnoženiu.

2. Iný model je reprezentovaný Gram-negatívnymi baktériami, ktoré:

(a) produkujú β -laktamázu, ktorá ostáva uväznená v periplazmatickom priestore a súčasne,

(b) nemajú bariéru voči prieniku antibiotika

Príkladom sú kmene *H. influenzae*, ktoré produkujú β -laktamázu typu TEM-1. V tomto a prvom spomínanom modeli nastáva zreteľný efekt inokula v tom zmysle, že MIC pre veľké inokulum (10^6 kolónie-formujúcich jednotiek – CFU/ml) môže byť 1000x vyššia, ako pre malé inokulum (10^2 CFU/ml). Počas lýzy baktérií ampicilínom dochádza k uvoľneniu β -laktamáz do okolitého prostredia, čo poskytuje čiastočnú ochranu pre susediace baktérie v tej istej lokalite. Ak je prítomné dostatočne veľké inokulum pred ďalšou expozíciou ampicilínu, uvoľnenie všetkých periplazmatických β -laktamáz v obmedzenom priestore, môže byť postačujúce na ochranu niektorých z prežívajúcich baktérií z počiatočnej populácie mikroorganizmov. Naproti tomu nízka úroveň rezistencie jednotlivých buniek však umožňuje, aby ampicilín vyliečil niektoré infekcie spôsobené kmeňmi *H. influenzae* produkujúcimi β -laktamázu, ak je počiatočné inokulum baktérií nízke. Pre tento model platí „v jednote je sila, individualizmus je nanič“.

3. Ďalší model demonštruje rezistenciou voči ampicilínu u kmeňov *E. coli*, ktoré produkujú β -laktamázu typu TEM-1. Tieto baktérie:

(a) produkujú β -laktamázu, ktorá ostáva v periplazmatickom priestore a súčasne,

(b) majú bariéru pre vstup β -laktamových antibiotík (vonkajšia membrána)

V tomto modeli kinetiku najlepšie vystihuje prirovnanie k ostreľovačovi s hojnou zásobou streliva, ktorý chráni vstupnú bránu do pevnosti. Enzým je strategicky situovaný medzi bariérou pre prienik antibiotika (vonkajšia membrána) a cieľmi antibiotika (penicilín viažuce proteíny - PBP na cytoplazmatickej membráne). V tejto polohe môže enzým (ostreľovač) postupne ničiť antibiotické

molekuly, ako jedna po druhej prichádzajú cez vstupné kanály. Na rozdiel od predchádzajúceho modelu (efekt inokula) tu máme vysokú mieru rezistencie jednotlivej bunky.

Aminoglykozidy modifikujúce enzýmy

U aeróbnych baktérií je rezistencia voči aminoglykozidom najčastejšie spôsobená enzymatickou inaktiváciou prostredníctvom enzýmov modifikujúcich aminoglykozidy. Tieto enzýmy môžu byť kódované génmi na plazmide alebo chromozóme. Bolo preukázané, že niektoré enzýmy modifikujúce aminoglykozidy sa nachádzajú na transpozónoch. Enzýmy modifikujúce aminoglykozidy poskytujú rezistenciu voči antibiotikám prostredníctvom troch všeobecných reakcií: N-acetylácie, O-nukleotidylácie a O-fosforylácie. Enzymatická rezistencia voči aminoglykozidom sa dosahuje modifikáciou antibiotika v procese transportu cez cytoplazmatickú membránu. Rezistencia voči konkrétnemu aminoglykozidu je závislá na pomere rýchlosti prieniku lieku voči rýchlosti inaktivácie antibiotika. Dôležitým faktorom pri určovaní úrovne rezistencie je afinita modifikačného enzýmu ku konkrétnemu aminoglykozidu. Ak má enzým vysokú afinitu ku konkrétnemu aminoglykozidu, inaktivácia lieku môže nastať aj pri veľmi nízkych koncentráciách enzýmu.

Rozdiely v celosvetovom rozšírení enzýmov modifikujúcich aminoglykozidy môžu byť čiastočne spôsobené selekčným tlakom antibiotík a majú značný vplyv na výber antibiotík používaných v konkrétnych zdravotníckych zariadeniach. Gén pre aminoglykozidovú nukleotidyltransferázu bol spojený s viacerými nemocničnými epidémiami v 90. rokoch 20. storočia v Spojených štátoch. Najtypickejší spôsob šírenia spočíva v tom, že sa objaví plazmidom prenášaný aminoglykozidový typ rezistencie u kmeňov *Kl. pneumoniae*, s následným šírením na iné kmene toho druhu a neskôr aj na ďalšie druhy a rody *Enterobacteriaceae*.

Poznáme i ďalšie enzymatické spôsoby inaktivácie antibiotík, ako napr. inaktivácia chloramfenikolu acetyltransferázou, alebo enzymatická inaktivácia makrolidov, linkozamidov a streptogramínov. V prípadoch napr. makrolidov, je to skôr zriedkavý typ rezistencie, keďže častejšie vzniká rezistencia na makrolidy na podklade alterácie väzobného miesta na ribozóme alebo upreguláciou efluxných púmp.

2. Znížená permeabilita bakteriálnych membrán

Vonkajšia membrána

Alexander Fleming už na začiatku vývoja antibiotík zistil, že penicilín je účinný voči Gram-pozitívnym baktériám, ale nepôsobí na Gram-negatívne baktérie. Táto odlišnosť vo vnímavosti voči penicilínu je z veľkej časti spôsobená prítomnosťou vonkajšej membrány u Gram-negatívnych baktérií a hrubou vrstvou lipopolysacharidov, ktorá slúži ako bariéra pre prienik mnohých antibiotík do bunky. Táto vonkajšia membrána je umiestnená navonok od úzkej peptidoglykánovej bunkovej steny Gram-negatívnych baktérií a chýba u Gram-pozitívnych baktérií. Lipopolysacharid pozostáva z tesne viazaných uhľovodíkových molekúl, ktoré bránia prieniku hydrofóbných antibiotík, ako je napríklad nafcilín alebo erytromycín. Látky, ktoré narušujú integritu vrstvy lipopolysacharidov, ako je polymyxín, alebo mutácie, ktoré vedú k tvorbe poškodených lipopolysacharidov, spôsobujú zvýšenú priepustnosť pre hydrofóbné antibiotiká.

Prienik hydrofilných antibiotík cez túto vonkajšiu membránu je uľahčený prítomnosťou porínov, proteínov, ktoré sú usporiadané tak, aby vytvorili kanály naplnené vodou, cez ktoré antibiotiká môže prejsť. Baktérie obvykle produkujú veľa porínov; v jednej bunke *E. coli* je prítomných približne 105 molekúl porínov. Baktérie môžu regulovať relatívny počet rôznych porínov podľa rôznych situácií.

Rýchlosť difúzie antibiotík touto vonkajšou membránou je funkciou nie len počtu a vlastností porínových kanálov, ale aj fyzikálno-chemických charakteristík antibiotika. Čím väčšia molekula, čím väčší negatívny náboj a čím vyššia je hydrofóbnosť, tým menej pravdepodobné, že prenikne vonkajšou membránou. Naproti tomu malé hydrofilné molekuly ako imipeném ľahko prechádzajú porínovými kanálmi.

Niektoré antibiotiká s veľkou molekulou (napr. glykopeptidy) nemôžu prejsť porínmi, čo obmedzuje ich účinok na Gram-negatívne baktérie, ktoré majú väčšinou oveľa užšie poríny ako Gram-pozitívne baktérie.

Mutácie vedúce k strate konkrétnych porínov sa môžu vyskytnúť u klinicky významných izolátov a určujú zvýšenú rezistenciu voči β -laktámovým antibiotikám. Rezistencia voči aminoglykozidom a

karbapenémom, ktorá sa objavuje počas liečby, je spájaná s nedostatočnou produkciou vonkajších membránových proteínov. Napríklad výskyt rezistencie voči imipenému počas liečby, pozorovaný až u 25% infekcií *Ps. aeruginosa*, bol pripisovaný mutácii vedúcej k strate proteínu OprD (známeho aj ako D2 porín).

Taktiež rezistencia voči nalidixovej kyseliny a iným chinolónom je spojená s úpravou vonkajších membránových proteínov u *Serratia marcescens* a *Ps. aeruginosa*. Plazmidom sprostredkovaná rezistencia voči chloramfenikolu v dôsledku zníženej priepustnosti bunkovej membrány bola preukázaná napr. u *E. coli*.

Priechodnosť antibiotík prostredníctvom porínov u pseudomonád sa zvyšuje, keď sa molekuly antibiotík správajú ako amfotérne ióny, čo znamená, že obsahujú ako kladne nabité, tak aj záporne nabité postranné reťazce. Príkladom antibiotík tohto typu sú ceftazidím a ceftolozán.

Vnútna membrána

Rýchlosť vstupu molekúl aminoglykozidov (molekuly s kladným nábojom) do bakteriálnych buniek závisí od ich väzby na aniónový prenášač, pričom po tomto spojení sú následne „ťahané“ cez cytoplazmatickú membránu vďaka vnútornému zápornému náboju bunky. Izoláty rezistentné voči aminoglykozidom sa môžu objaviť počas dlhodobej aminoglykozidovej terapie. Vzhľadom na to, že oxidačný metabolizmus je nevyhnutný pre účinok aminoglykozidov, niektoré kmene pseudomonád obsahujú mutácie spôsobujúce chýbanie konkrétnych cytochrómov. Navyše mutácie vedúce k poškodeniu elektrónového transportného systému, boli popísané aj u *E. coli*, *S. aureus* a *Salmonella spp.*

3. Efluxné systémy

Na aktívny transport antibiotika z cytoplazmy alebo periplazmatického priestoru bakteriálnej bunky sa používajú tzv. efluxné systémy. Efluxné systémy sú vlastne transmembránové pumpy, ktoré sú schopné vypumpovať nežiaduce látky z bunky aj proti koncentračnému gradientu. Táto činnosť je však energeticky náročná. Efluxné pumpy poskytujú baktériám iba čiastočnú ochranu. Predovšetkým odstraňujú molekuly antibiotika, ktoré už prenikli do bunky - to znamená, že väčšina vniknutých molekúl má stále šancu viazať sa na svoje cieľové miesto a poškodiť bunku. Po druhé, efluxné pumpy majú obmedzenú kapacitu. Ide teda o saturovateľný proces. Dá sa teda povedať, že efluxné systémy skôr znižujú aktivitu antibiotík v bunke, než aby ich neutralizovali.

Naopak, výhodou efluxných púmp je skutočnosť, že sú súčasťou fyziologického vybavenia baktérií (ich funkcia na bunkovej úrovni je porovnateľná s funkciou obličiek na úrovni makroorganizmu). Preto baktérie zvyčajne nemusia tento spôsob rezistencie získavať komplikovaným spôsobom. Na druhej strane bol popísaný aj horizontálny prenos génov kódujúcich eflux, preto úspešné typy efluxných systémov sa môžu šíriť v bakteriálnych populáciách. Ďalšou výhodou je, že efluxné pumpy zvyčajne odstraňujú niekoľko druhov nežiaducich molekúl, a teda môžu poskytovať rezistenciu proti niekoľkým druhom antibiotík súčasne.

V súčasnosti poznáme 5 rodín efluxných systémov. Gram-pozitívne baktérie najčastejšie využívajú efluxné systémy MATE a MFS, menej často systémy ABC a SMR. Naopak u Gram-negatívnych baktérií je najviac zastúpený systém RND. Systém RND umožňuje vypumpovať nežiaduce molekuly nielen z cytoplazmy, ale aj z periplazmatického priestoru. Najznámejším efluxným systémom u *Ps. aeruginosa* je MexAB-OprM, ktorý patrí do rodiny RND. Tento systém je spoluzodpovedný za multirezistenciu pseudomonád. Je schopný vypumpovať z baktérií β -laktámové antibiotiká, fluórchinolóny, makrolidy a sulfonamidy. U *E. coli* je pravdepodobne najvýznamnejší efluxný systém označovaný ako AcrAB-TolC, ktorý je taktiež z rodiny RND.

U niektorých kmeňoch baktérií *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *S. aureus* a *S. epidermidis* zabezpečuje aktívny efluxný systém rezistenciu voči makrolidom, streptogramínom a azalidom.

Hlavným mechanizmom pre zníženie hromadenia tetracyklínu je aktívny eflux antibiotika cez bunkovú membránu. Efluxné pumpy tetracyklínov ovplyvňujú predovšetkým tetracyklíny prvej generácie, pričom majú malú aktivitu voči novším glycylycyklínom (tigecyklín) alebo aminometylycyklínom, ako je omadacyklín.

Aktívne efluxné mechanizmy môžu prispievať k plnému prejavu sa rezistencie voči β -laktámovým antibiotikám u *Ps. aeruginosa*. Multirezistentné efluxné pumpy vo vnútornej a vonkajšej membráne *Ps. aeruginosa* spolupracujú s periplazmatickými β -laktamázami a blokátormi priepustnosti na ochranu baktérie pred β -laktámovými preparátmi.

V súčasnosti sa hľadajú látky, ktoré by dokázali špecificky zablokovať bakteriálne efluxné pumpy; ich podávanie by mohlo zvýšiť účinnosť antibiotík, ktoré sú týmito pumpami z baktérií odstraňované.

4. Zmena väzobného miesta

Alterácia väzobného miesta na ribozómoch

Rezistencia voči širokej škále antimikrobiálnych látok, vrátane tetracyklínov, makrolidov, linkozamidov, streptogramínov a aminoglykozidov, môže vzniknúť v dôsledku zmeny väzbových miest na ribozómoch. Neschopnosť antibiotika sa naviazať na svoje cieľové miesto narušuje jeho schopnosť inhibovať syntézu bielkovín a rast buniek. Pre makrolidy, linkozamidy a streptogramíny je to hlavný mechanizmus rezistencie medzi aeróbnymi a anaeróbnymi Gram-pozitívnymi baktériami.

Ako sme spomenuli vyššie, rezistencia voči tetracyklínom býva najčastejšie sprostredkovaná efluxnými pumpami. Menej častý mechanizmus rezistencie bol zistený u *Helicobacter pylori*. Tento organizmus môže obsahovať mutáciu v 16S rRNA, ktorá obmedzuje väzbu tetracyklínu na svoje cieľové miesto na 30S podjednotke bakteriálneho ribozómu.

Rezistencia voči aminoglykozidom je tiež väčšinou sprostredkovaná na úrovni ribozómu. U *Enterobacteriaceae* a nefermentujúcich Gram-negatívnych baktérií dochádza k metylácii 16S rRNA (miesto, kde sa aminoglykozidy viažu a inhibujú syntézu proteínov) enzýmami prenášanými na plazmidoch. Toto je hlavný, globálne sa šíriaci, mechanizmus rezistencie voči všetkým parenterálnym aminoglykozidom.

Taktiež rezistencia voči linezolidu, hlavnému oxazolidinónu, bola opísaná u Gram-pozitívnych izolátov (*S. aureus*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *S. epidermidis*) v dôsledku bodových mutácií v génoch kódujúcich 23S rRNA 50S ribozomálnej podjednotky, hlavného väzobného miesta pre linezolid. Rozvoj rezistencie bol pozorovaný počas dlhodobej liečby linezolidom na vankomycín rezistentných enterokokov (VRE) a u mnohých ďalších patogénov, vrátane koaguláza-negatívnych stafylokokov a *S. aureus*.

Alterácia cieľového prekursora bunkovej steny

Glykopeptidové antibiotiká (vancomycín, teikoplanín) sa viažu na dipeptid D-alanyl-D-alanin, čím zabraňujú jeho inkorporácii do bunkovej steny a zastavujú ďalšiu syntézu peptidoglykánu. U enterokokov sa rezistencia voči vankomycínu dosahuje úpravou práve týchto cieľových prekursorov (substitúcia aminokyseliny na D-alanyl-D-laktát). Za túto zmenu je zodpovedný gén *vanA*.

Rezistencia enterokokov voči vankomycínu bola klasifikovaná ako fenotypy A až N. Kmene *E. faecium* a *E. faecalis* s vysokou mierou rezistencie voči vankomycínu a teikoplanínu patria do skupina A. Tento typ rezistencie sa môže prenášať konjugáciou *E. faecium* a inými Gram-pozitívnymi baktériami, vrátane *E. faecalis*, *S. pyogenes*, *Streptococcus sanguis* a *Listeria monocytogenes*. Kmene *E. faecium* a *E. faecalis* s fenotypom rezistencie triedy B majú rôzne stupne rezistencie na vankomycín, avšak sú citlivé na teikoplanín. Gény určujúce fenotyp VanB sú taktiež prenosné konjugáciou na iné kmene enterokokov.

Všetky izoláty *Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus casseliflavus* a *Enterococcus flavescens* majú prirodzene nízky stupeň rezistencie na vankomycínu a sú citlivé na teikoplanín (fenotyp triedy C). Rezistencia je sprostredkovaná chromozómovými génmi. Práve preto, tieto kmene nepredstavujú riziko pre nemocničné zariadenia, keďže tieto gény nie je možné preniesť na iné kmene baktérií pomocou plazmidov.

V roku 1987 bol v Spojených štátoch dokumentovaný výskyt vancomycín-intermediárnych izolátov *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* a *S. aureus* (VISA). Prvý izolát vankomycín rezistentného *Staphylococcus aureus* v Spojených štátoch bol zaznamenaný v roku 2002 u chronicky dialyzovaného diabetika, ktorý mal v vo vredovom ložisku na nohe súčasne izoláty *S. aureus* a VRE. Sekvenčná analýza DNA ukázala identické gény *vanA* v oboch izolátoch a ďalšia molekulárna analýza odhalila plazmidom

sprostredkovaný prenos rezistencie génu *vanA* z izolátu *Enterococcus* (VRE) na izolát MRSA (citlivého na vankomycín), čím sa stal rezistentným na vankomycínu (VRSA).

5. Zmena cieľového enzýmu

β -laktámové antibiotiká inhibujú rast baktérií väzbou na penicilín-viažuce proteíny (PBP) v cytoplazmatickej membráne. Tieto proteíny (transpeptidázy) katalyzujú syntézu siete peptidoglykánu tvoriaceho bunkovú stenu baktérií. Zmeny v PBP môžu viesť k rezistencii voči β -laktámom. U Gram-pozitívnych baktérií môže rezistencia voči β -laktámom súvisieť buď so znížením afinitnej väzby PBP k antibiotiku, alebo so zmenou množstva PBP produkovaného baktériou. Kmene *S. pneumoniae* rezistentné na penicilín preukazujú niekoľko zmien v PBP (napríklad znížená afinita niektorých PBP, strata iných a výskyt PBP, ktoré nie sú prítomné v citlivých bunkách). U *S. aureus* a *E. faecium* môžu byť ďalšie PBP indukovateľné (tj. ich produkcia je stimulovaná vystavením mikroorganizmu β -laktámom).

U kmeňov *S. aureus* je rezistencia voči metilicilínu spôsobená expresiou génu *mecA*, ktorý kóduje PBP2A, proteín s nízkou afinitou k β -laktámovým antibiotikám a tým zabezpečuje rezistenciu voči metilicilínu, nafcilínu, oxacilínu a cefalosporínom.

DNA gyráza (tiež nazývaná aj bakteriálna topoizomeráza II) je nevyhnutná pre udržanie bakteriálnej chromozómovej DNA v tvare závitnicovej špirály s cieľom dosiahnuť efektívny proces bunkového delenia. Iný príbuzný enzým, topoizomeráza IV, je zase potrebná pre segregáciu bakteriálnych genómov do dvoch dcérskych buniek počas bunkového delenia. DNA gyráza je hlavným cieľovým miestom účinku fluórochinolónov u Gram-negatívnych baktérií, zatiaľ čo topoizomeráza IV je cieľom fluórochinolónov u Gram-pozitívnych baktérií, vrátane *S. aureus*. Tieto enzýmy sa skladajú z dvoch podjednotiek A kódovaných génom *gyrA* a dvoch podjednotiek B kódovaných génom *gyrB*. Hoci spontánna mutácia v lokuse *gyrA* je najčastejšou príčinou rezistencie voči viacerým fluórochinolónom u enterobaktérií, zmeny v podjednotkách B môžu tiež ovplyvniť rezistenciu voči týmto antibiotikám.

Trimetoprím je silným inhibítorom bakteriálnej dihydrofolát reduktázy (DHFR). Bolo popísaných veľa modifikovaných enzýmov DHFR so stratou inhibície trimetoprímom, ktoré sa nachádzajú predovšetkým na plazmidoch R. Tieto modifikované gény DHFR sú rozšírené u Gram-negatívnych baktérií, ale nachádzajú sa aj u stafylokokov.

6. Ochrana cieľového miesta

Ochrana cieľového miesta je častou príčinou rezistencie na tetracyklíny a fluórochinolóny. Rezistencia voči tetracyklínu môže nastať prostredníctvom mechanizmu, ktorý ovplyvňuje väzbu tetracyklínu na ribozóm. Gény rezistencie, ako napríklad *tetM*, chránia ribozóm pred účinkami tetracyklínu. Gén *tetM* produkuje proteín, ktorý stabilizuje interakciu ribozómu s tRNA v prítomnosti molekúl tetracyklínu.

Novo rozpoznávaný gén rezistencie, ktorý zabezpečuje rezistenciu voči chinolónom, funguje ako systém na ochranu DNA gyrázy pred naviazaním sa fluórochinolónov.

7. Nadprodukcia cieľovej molekuly

Ak antibiotikum útočí na nejaký enzým, môže ho baktéria začať produkovať vo zvýšenom množstve. Je pravda, že ide o málo výhodné riešenie, pretože syntéza bielkovín je energeticky náročná, avšak môže to byť cesta, ktorá umožní baktérii prežiť. Existuje aj ďalší veľmi elegantný spôsob, ako vytvoriť cieľové miesta v nadbytku; sú to molekulárne mimikry. Nedávno sa zistilo, že mykobaktérie si vedia zabezpečiť rezistenciu voči fluórochinolónom vďaka produkcii špeciálnych peptidov (MfpA), ktorých štruktúra napodobňuje molekulu DNA. Molekuly antibiotík sa potom viažu na tieto peptidy namiesto komplexu DNA-topoizomeráza a tým nedokážu baktériám uškodiť.

8. Zabránenie aktivácii antibiotika

Tento mechanizmus môže byť uplatnený iba u antibiotík, ktoré existujú vo forme „prodrug“ a aktivujú sa pôsobením bakteriálnych enzýmov. Typickým príkladom sú nitroimidazoly (metronidazol). Baktérie môžu znížiť produkciu enzýmu, ktorý antibiotikum premieňa na aktívnu formu, alebo môžu

mutáciou vytvárať neaktívny enzým. Antibiotikum potom zostáva v pôvodnom stave a baktériu nepoškodzuje.

9. Náhrada zablokovanej metabolické dráhy

Ak antibiotikum zablokuje baktérii nejakú dôležitú metabolickú dráhu, môžu sa baktérie brániť využitím alternatívnej dráhy, ktorá môže byť menej účinná, ale postačujúca na prežitie. Typickým príkladom je kompenzácia účinku sulfónamidov, ktorú môžeme pozorovať u enterokokov. Sulfonamidy síce enterokokom zablokujú syntézu kyseliny tetrahydrofolickej, ale enterokoky následne začnú využívať kyselinu listovú z prostredia.

Záver: Hoci je rozvoj antibiotickej rezistencie pravdepodobne nevyhnutný, jeho mieru je možné zmierniť racionálnym používaním antibiotík a adekvátnou antibioticou politikou.

Včasnú rozpoznávanie a liečbu infekcií pred nakumulovaním veľkej bakteriálnej nálože, krátke liečebné režimy antibiotík v dostatočných dávkach a obmedzenie antimikrobiálnych látok iba na pacientov, ktorí ich skutočne potrebujú, sú dôležité pre prevenciu rozvoja antibiotickej rezistencie.

Prednostné oblasti ďalšieho skúmania zahŕňajú:

1. podporu výskumu nových antibiotík
2. Vývoj pomocných látok pre antibiotiká (napríklad antibiofilmové látky, imunologické adjuvans, antibakteriálne vakcíny, antiexotoxínové a antivirulénne látky)
3. Obmedzenie alebo ukončenie nemedicínskeho používania antibiotík na poľnohospodárske účely
4. Zváženie použitia liečebných látok na odstránenie R-plazmidov z baktérií
5. Zavedenie neantibiotických terapií na liečbu bakteriálnych infekcií

17. Prevencia infekčných ochorení

MUDr. Ivana Hockicková, PhD.

Prevencia je súbor opatrení, ktorými predchádzame ochoreniam, a to buď potláčaním rizikových faktorov, alebo posilňovaním odolnosti organizmu. Základné rozdelenie:

- a) **primárna prevencia** (prevencia prvej fázy) – súbor aktivít, ktoré majú znížiť pôsobenie rizika alebo zníženie nových prípadov ochorenia (napr. posilňovanie zdravia, očkovanie),
- b) **sekundárna prevencia** (prevencia druhej fázy) – súbor aktivít, ktoré vedú k skorému záchytu ochorenia a zabránenie jeho šírenia (napr. skriningové testy, preventívne prehliadky),
- c) **terciárna prevencia** – predchádzanie komplikáciám a zhoršovaniu ochorenia (napr. rehabilitácie).

Prevencia pred infekčnými ochoreniami je jednou zo základných činností Úradov verejného zdravotníctva (ÚVZ). Za činnosť týchto úradov zodpovedá hlavný hygienik. Základnou činnosťou týchto úradov je nariaďovanie, organizovanie, riadenie a vykonávanie opatrení na predchádzanie vzniku a šíreniu prenosných ochorení a usmerňovanie činnosti zdravotníckych zariadení a ich kontrola. Ďalšou činnosťou je nariaďovanie mimoriadnych opatrení pri epidémiách a nebezpečenstvo ich vzniku.

V rámci prevencie vzniku a šírenia infekčných ochorení je možné realizovať rôzne opatrenia:

- **obmedzenie pohybu osôb** – príkladom je napr. uzavretie hraníc štátu, obmedzenie pohybu osôb v rámci okresu, mesta a pod., týmto opatrením sa predĺži doba, kým dôjde k rozšíreniu infekčného ochorenia a umožní tak napr. preočkovanie obyvateľov, zabezpečenie dostatkov liekov a pod.
- **karanténa** – osobe, ktorá je podozrivá z nákazy, je možné nariadiť zvýšený zdravotný dozor, lekársky dohľad alebo karanténu v domácom prostredí
- **izolácia** – osobe, ktorá je chorá na prenosné ochorenie, je hygienikom nariadená izolácia v domácom prostredí, na infekčnom oddelení nemocnice alebo v zariadení sociálnych služieb
- **individuálna ochrana** – pravidelné umývanie rúk, nosenie rúšok, nosenie ochranných oblekov, rukavíc, ochranných okuliarov
- **posilnenie obranyschopnosti** – postupy, ktoré vedú k zvýšenou vlastnej odolnosti (otužovanie, správna životospráva, užívanie vitamínov)
- **aktívna a pasívna imunizácia**

17.1 Aktívna a pasívna imunizácia

Imunizácia je súbor prostriedkov, ktoré sa používajú na ovplyvnenie stavu imunity v snahe znížiť alebo zvýšiť imunitné reakcie. Cieľom je navodiť odolnosť dostatočnú na prevenciu klinických prejavov prirodzenej infekcie. Živá alebo neživá antigénna substancia (proteín, polysacharid...) navodí imunitnú odpoveď.

Základné rozdelenie:

- a) **aktívna imunizácia**
 - 1a) prirodzená – prekonanie infekcie
 - 1b) umelá – vakcinácia
- b) **pasívna imunizácia**
 - 2a) prirodzená – z matky na dieťa počas gravidity alebo dojčenia
 - 2b) umelá – podávanie hyperimúnných sér

17.1.1 Pasívna imunizácia

Základným princípom pasívnej imunizácie je dodanie faktorov špecifickej imunity. Ide o podanie špecifických protilátok pacientovi, ktorého organizmus nie je schopný tieto protilátky vytvoriť (všeobecne alebo v istom časovom úseku). Protilátky môžeme získať od ľudských darcov (homológne imunoglobulíny) alebo od zvierat (heterológne imunoglobulíny). Účinok podaných protilátok je okamžitý, ale pretrváva pomerne krátku dobu. Liečebný alebo profylaktický účinok týchto liekov závisí na včasnom podaní. Prvýkrát sa pasívna imunizácia využívala už počas 1.svetovej vojny, kedy sa podávalo vojakom anti-tetanové sérum, ktoré sa získavalo z hyperimunizovaných koní. Týmto postupmi sa znížila úmrtnosť vojakov na tetanus z 30 na 1 z tisíc prípadov.

Heterológne imunoglobulíny sa majú používať len v závažných, život ohrozujúcich infekciách alebo pri otravách, ak nie sú k dispozícii homológne imunoglobulíny. Keďže ide o cudzorodé bielkoviny získavané zo zvierat, sú spojené s pomerne vysokým rizikom alergických reakcií. Získavajú sa komplikovaným procesom – purifikáciou, pri ktorej sa očisťujú, aby sme získali len čistý imunoglobulín. Medzi najčastejšie používané heterológne imunoglobulíny patria:

- antitubulinický imunoglobulín (prevencia a liečba botulinizmu)
- antirabický imunoglobulín (postexpozičná profylaxia besnoty)
- antidifterický imunoglobulín (liečba záškrtu)
- antiviperínny imunoglobulín (zabránenie komplikáciám po uhryznutí vretenicou)

Podávajú sa zásadne pod lekárske dozorom a frakcionovane, t.j. samotné podanie sa rozdelí do niekoľkých krokov (intradermálne, subkutánne a intramuskulárne podanie). Medzi jednotlivými podaniami je odporúčaná pauza minimálne 30min. a dôsledné monitorovanie pacienta (sledujeme lokálne a celkové príznaky alergickej reakcie). V prípade rozvoja akéhokoľvek príznaku alergickej reakcie podávanie heterológneho imunoglobulínu okamžite zastavíme. Lokálne môže vzniknúť erytém, edém a bolesť. Z celkových príznakov sa môže rozvinúť generalizovaná urtika, bronchokonstrikcia, Quinckeho edém, pruritus. Za najzávažnejšiu alergickú reakciu na podanie heterológneho séra považujeme anafylaktický šok (cyanóza, úzkosť, hypotenzia, dyspnoe, tachykardia, hypotenzia, potenie, zvracanie, porucha vedomia). U pacienta s anafylaktickým šokom musíme okamžite zabezpečiť vitálne funkcie a podávame adrenalín i.m., tekutiny, kyslíkovú liečbu, kortikoidy a beta2-mimetika.

Homológne imunoglobulíny, nazývané aj špecifický ľudský imunoglobulín, sa získavajú z plazmy darcov. Podávajú sa vo forme intravenózných infúzií alebo subkutánne. Ide o prípravky s vysokými titrami špecifických protilátok a aplikujú sa v situáciách vybranej expozície. Majú nižší výskyt nežiadúcich účinkov, je ich možné podávať opakovane a majú dlhší čas pôsobenia v organizme oproti heterológnym imunoglobulínom.

Medzi najčastejšie používané homológne imunoglobulíny patria:

- ľudský imunoglobulín proti hepatitíde B (profylaxia hepatitídy B u novorodencov HBsAg pozitívnych matiek)
- antirabický imunoglobulín (postexpozičná profylaxia besnoty)
- ľudský imunoglobulín proti CMV (profylaxia CMV infekcie u imunokompromitovaných pacientov)
- ľudský imunoglobulín proti tetanu (profylaxia tetanu pri kontaminovanom poranení osôb nedostatočne očkovaných na infekciu tetanu alebo na liečbu klinicky manifestného tetanu)
- ľudský imunoglobulín proti VZV (postexpozičná profylaxia ťažko imunokompromitovaných detí a dospelých, profylaxia novorodencov u matiek, ktoré prekonávajú akútnu varicelu počas pôrodu)

17.1.2 Aktívna imunizácia

K aktívnej imunizácii dochádza pri kontakte organizmu s imunogénnym stimulom, ktorý spúšťa imunitnú reakciu. Najdokonalejšia aktívna imunizácia nastáva po prekonaní prirodzenej infekcie – prirodzená aktívna imunizácia. Po prekonaní viacerých infekčných ochorení je zaručená celoživotná odolnosť (napr. vírusová hepatitída A). Avšak prekonanie niektorých infekčných ochorení nesie so sebou riziko možných závažných následkov, trvalého poškodenia organizmu alebo aj smrť. Aj preto sa ľudia už v dávnej minulosti pokúšali nájsť spôsob ako sa chrániť pred infekčnými ochoreniami. Už staroveké civilizácie v Číne, Indii, Arábii vykonávali zákroky podobné dnešnému očkovaniu (vnášanie hnisu z pustúl chorého do kože zdravého jedinca). Za otca moderného očkovania je považovaný britský lekár Edward Jenner, ktorý v roku 1798 publikoval odborný článok o ochrannom efekte očkovania vírusom kravských kiahní (vakcína) proti pravým kiahňam (varirole).

Cielené vystavenie organizmu antigénom tak, aby došlo k vytvoreniu špecifickej a nešpecifickej imunity, sa teda nazýva **aktívna umelá imunizácia**. Proces, pri ktorom dochádza ku vpraveniu tohto antigénu do organizmu sa nazýva **očkovanie**, resp. vakcinácia. Ideálna vakcína by mala imitovať imunologický stimul spojený s prirodzenou infekciou, nemala by mať žiadne nežiadúce účinky, byť dobre dostupná, lacná, stabilná, ľahko aplikovateľná a zaručovať dlhodobú imunitu. Očkovanie je jedna z najefektívnejších metód na znižovanie chorobnosti a úmrtnosti na infekčné ochorenia. Po očkovaní je u jedinca dosiahnutá tzv. individuálna imunita. V populácii sa pomocou očkovania snažíme dosiahnuť **kolektívnu imunitu**, čo je stav odolnosti populácie, ktorý bráni šíreniu infekcie a vzniku epidémie. Za ideálny stav sa považuje preočkovanosť 95% populácie.

Očkovanie rozdeľujeme do 2 hlavných skupín:

- a) **pre-expozičné očkovanie** – očkovanie v dobe, kedy sa organizmus ešte nestretol s ochorením (povinné, osobitné, mimoriadne, cestovateľské)
- b) **post-expozičné očkovanie** – očkovanie v dobe, kedy už došlo ku kontaktu s infekčným ochorením, ale toto ochorenie má dlhú inkubačnú dobu (vírusová hepatitída A a B, besnota)

Rozlišujeme niekoľko typov očkovania:

- **pravidelné = povinné očkovanie** – riadi sa platným očkovacím kalendárom, ktorý je každý rok aktualizovaný hlavným hygienikom Slovenskej republiky. Tento je vypracovaný v súlade s platnými zákonmi Slovenskej republiky.
- **odporúčané = dobrovoľné očkovanie** – pre toto očkovanie sa rozhoduje sám pacient na základe odporúčania ošetrojúceho lekára.
- **osobitné očkovanie** – očkovanie osôb v určitom (osobitom) riziku, napr. zdravotnícky personál, veterinárni lekári, lesníci, študenti medicíny...
- **mimoriadne očkovanie** – ako prevencia mimoriadnych epidémií (napr. COVID-19, vírusová hepatitída A...)
- **očkovanie pri úrazoch** (besnota, tetanus)
- **cestovateľské očkovanie**

Na Slovensku sa **povinné očkovanie** vykonáva od päťdesiatych rokov a očkuje sa proti desiatim ochoreniam (záškrt, tetanus, čierny kašeľ, vírusová hepatitída B, hemofilové invazívne nákazy, detská obrna, pneumokokové invazívne ochorenia, osýpky, ružienka, mumps). Niektoré z týchto ochorení sa na Slovensku už nevyskytujú (obrna, záškrt, tetanus novorodencov). Ostatné ochorenia sa vyskytujú veľmi sporadicky. Povinné očkovanie je kompletne hrazené zo zdravotného poistenia. Prehľad jednotlivých povinných očkovaní je uvedený v tabuľke č.37.

Tabuľka 37 Prehľad jednotlivých povinných očkovaní na Slovensku

Vek	Druh očkovania	Typ očkovania	Podanie
3. mesiac života	šestzložková vakcína (záškrt, tetanus, čierny kašeľ, detská obrna, hemofilové nákazy a vírusová hepatitída B) + pneumokokové ochorenia	I. dávka	i.m.
5. mesiac života		II. dávka	i.m.
11. mesiac života		III. dávka	i.m.
15. mesiac života	osýpky, mumps, ružienka	I. dávka	i.m.
5. alebo 11. rok života	osýpky, mumps, ružienka	II. dávka	i.m.
6. alebo 13. rok života	štvorzložková vakcína (záškrt, tetanus, čierny kašeľ, detská obrna)	preočkovanie	i.m.
od 30. roku života	dvojjložková vakcína (záškrt, tetanus)	preočkovanie	i.m.

Odporúčané očkovanie sa realizuje na základe rozhodnutia pacienta, resp. rodiča dieťaťa po dohovore s ošetrovateľom. Tieto očkovania sú len čiastočne alebo nie sú vôbec preplácané zo zdravotného poistenia, pacient hradí časť alebo celú sumu za vakcínu. Prehľad odporúčaných očkovaní je uvedený v tabuľke č.38.

Tabuľka 38 Prehľad odporúčaných očkovaní na Slovensku

Ochorenia	Vek	Počet dávok	Podanie
tuberkulóza	od novorodeneckého veku	1 dávka	i.d.
meningokokové infekcie	od 2. mesiaca	2 alebo 3 dávky podľa typu výrobcu vakcíny	i.m.
rotavírusové infekcie	od 6. týždňa do 32. týždňa života dieťaťa	2 alebo 3 dávky podľa typu výrobcu vakcíny	p.o.
chrípka	od 6. mesiacov	raz ročne 1 dávka	i.m.
ovčie kiahne	od 9. mesiaca	2 dávky	i.m.
žltáčka typu A	od 1 roka	2 dávky	i.m.
kliešťová encefalitída	od 1 roka	3 dávky, následne preočkovanie každých 3-5 rokov	i.m.
HPV	od 13. roku života	3 dávky	i.m.

Osobitné očkovania sa indikujú u osôb, ktoré sú v osobitnom riziku nožnej infekcie. Na Slovensku je požadované očkovanie proti vírusovej hepatitíde B u všetkých zamestnancov zdravotníckych zariadení, vrátane študentov medicíny. Veterinárni lekári môžu byť očkovaní proti besnote. Lesníkom sa odporúča očkovanie proti kliešťovej encefalitíde. Pacienti po splenektómii majú byť preočkovaní proti meningokokovým a pneumokokovým infekciám. Klienti domovov dôchodcov sa odporúča každoročné preočkovanie proti chrípke. **Mimoriadne očkovania** sa odporúčajú v čase prebiehajúcej epidémie resp. pandémie. V rokoch 2021-2023 sme zažili pandémiu ochorenia COVID-19, kedy bolo vyhlásené mimoriadne očkovanie proti tomuto ochoreniu. Na tento účel boli štátom zriadené mimoriadne očkovacie centrá. Záujemcovia o očkovanie boli v týchto centrách očkovaní vyškoleným zdravotníckym personálom po predchádzajúcej registrácii. Celkovo bolo za dané obdobie plne zaočkovaných približne 2,8 milióna obyvateľov Slovenska. Po **úrazoch**, kedy je vysoké riziko prenosu *Clostridium tetani*, sa odporúča podanie vakcíny proti tetanu. Ide hlavne o úrazy, kedy mohlo

dôjsť ku kontaminácii rany (hlina, cudzie teleso v rane, nehojace sa rany a pod.). Po pohrýzení neznámym zvieratom je indikované podanie antirabickej vakcinácie.

Osobitnou skupinou je **cestovateľské očkovanie**. Ľudia, ktorí cestujú do rôznych exotických krajín, môžu byť dobrovoľne očkovaní na rôzne ochorenia, ktoré sa na Slovensku bežne nevyskytujú. Tieto očkovania sú realizované po konzultácii s lekárom špecializujúcim sa na cudzokrajné ochorenia. Tieto očkovania sú plne hradené samotným pacientom a potvrdenie o očkovaní sa zapisuje do tzv. Medzinárodného očkovacieho preukazu, ktorý je v 2 svetových jazykoch (angličtina, francúzština) a je uznávaný celosvetovo. Cestovateľské očkovanie je vhodné začať aspoň niekoľko týždňov pred samotným vycestovaním, ideálne 6-8 týždňov, aby sa stihla vytvoriť protektívna hladina protilátok. Prehľad niektorých cestovateľských očkovaní je uvedený v tabuľke 39 .

Tabuľka 39 Prehľad vybraných cestovateľských očkovaní

Ochorenia	Vek	Počet dávok	Podanie
žltá zimnica*	od 9.mesiaca	1 dávka	s.c.
cholera	od 2.roku	2 alebo 3 dávky podľa veku	p.o.
brušný týfus	od 2.roku	1 dávka, preočkovanie o 3 roky	i.m.
japonská encefalitída	od 2.mesiakov	dávkovanie je závislé od veku	i.m.
horúčka Dengue	od 6.roku	3 dávky	s.c.
Ebola (typ Zair)	od 1.roku	1 dávka	i.m.

* očkovanie proti žltej zimnici je v niektorých krajinách sveta povinné

17.1.3 Prehľad jednotlivých vakcín podľa typu

Živé atenuované vakcíny – obsahujú živé oslabené baktérie alebo vírusy, ktorých virulencia bola oslabená, ale je zachovaná ich imunogenita. Oslabenie je dosiahnuté rôznymi spôsobmi, najčastejšie tzv. pasážovaním (opakovaným prekultivovaním na umelých živých pôdach) alebo genetickou manipuláciou. Tieto očkovacie látky vyvolávajú silný antigénny podnet a napodobujú prirodzený infekčný proces. Výsledkom je dostatočne kvalitná imunitná odpoveď. Pri väčšine živých vakcín je postačujúca len jedna dávka, aby bola zabezpečená doživotná ochrana. Zástupcami živých vakcín sú: vakcína proti morbilám, mumpsu a rubeole, (MMR), proti žltej zimnici, Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vakcína proti tuberkulóze, proti ovčím kiahňam (varicella-zoster vírus). Nevýhodou živých vakcín je ich reziduálna patogenita a teda nesmú byť podané ťažko imunokompromitovaným pacientom, u ktorých by mohli vyvolať ochorenie.

Inaktivované vakcíny – obsahujú celé usmrtené patogény, ktoré následne už nie sú schopné replikácie. Tie sú usmrtené fyzikálne (teplom) alebo chemicky, tak aby nedošlo ku poškodeniu povrchových antigénov. Sú bezpečné aj pre imunokompromitovaných pacientov. Pomerne dobre indukujú humorálnu imunitnú odpoveď a sú vhodné predovšetkým v prevencii infekcií vyvolaných extracelulárnymi mikroorganizmami. Imunogenita je daná množstvom špecifického antigénu, počtom dávok a časovými intervalmi medzi jednotlivými dávkami. Imunitná odpoveď je však nižšia ako pri živých vakcínach a preto je potrebné opakované preočkovanie. Pomerne často sa u inaktivovaných vakcín používa adjuvans (látka potencujúca imunitnú odpoveď) a nosič (pomaly uvoľňuje antigén, čím sa zvyšuje imunitná odpoveď). Príkladom inaktivovanej vakcíny je vakcína proti cholere, chrípke, besnote, vírusovej hepatitíde A.

Subjednotkové vakcíny – tieto vakcíny obsahujú len určitú časť patogéna - antigén, ktorý následne zabezpečí aktiváciu imunitného systému. Subjednotkové vakcíny sú limitované množstvom podaného imunogénneho antigénu. Preto tieto vakcíny sú často adsorbované na minerálový nosič,

ktorý spomaľuje uvoľňovanie antigénu. Podľa charakteru prípravy vakcinačnej subjednotky rozlišujeme:

- subjednotkové vakcíny získané prirodzenou izoláciou z celobunkového mikroorganizmu. Sem patria tzv. **polysacharidové vakcíny**, kde antigénom je polysacharid. Príkladom týchto vakcín sú vakcíny proti *Haemophilus influenzae b*, proti pneumokokom a meningokokom
- **syntetické peptidové vakcíny** – v týchto vakcínach sú použité peptidové sekvencie, ktoré spúšťajú imunitnú odpoveď. Výhodou je, že tieto peptidy sú pripravené synteticky, teda je tam nižšie riziko mutácií alebo reverzie a takmer žiadne riziko kontaminácie. Sú to pomerne nové typy vakcín vo výskume, príkladom sú vakcíny proti malárii, HIV a niektorým parazitárnym ochoreniam.
- **vakcíny s rekombinantne pripravenými antigénmi** – vakcíny sú pripravované pomocou DNA rekombinantnej technológie založenej na začlenení genómu kódujúceho antigén do nepatogénneho vírusu alebo baktérie. Príkladom je vakcína proti vírusovej hepatitíde B, kde HBsAg obsiahnutý vo vakcíne je produkovaný na kvasinkách.

Konjugované vakcíny - tieto vakcíny sa môžu začleniť aj pod subjednotkové. Využíva sa v nich naviazanie antigénu na proteínový nosič, čím sa posilní imunitná odpoveď na antigén. Niektoré polysacharidy nie sú dostatočne imunogénne predovšetkým u detí do 2 rokov, preto sa chemickou väzbou naviažu (konjugujú) na proteín, ktorý zabezpečí dostatočnú aktiváciu imunitného systému. Príkladom konjugovaných vakcín je vakcína proti hemofilom, pneumokokom a meningokokom.

Toxoidy - tieto vakcíny sa využívajú proti infekčným ochoreniam, kde baktérie produkujú toxíny. Bakteriálny toxín (proteín) sa získava z príslušných bakteriálnych kultúr a je zbavený toxicity fyzikálne alebo chemicky. Sú imunogénne, denaturovateľné a neutralizovateľné. K zvýšeniu ich účinku sú toxoidy naviazané na minerálový nosič. Zároveň tieto toxoidy sa využívajú aj ako proteín v konjugovaných vakcínach. Príkladom vakcíny je vakcína proti záškrtu, čiernemu kašlu a tetanu.

Acelulárne vakcíny obsahujú len čiastočný bunkový materiál, napr. hemaglutinín, filamenty a pod. Príkladom je očkovacia látka proti *Bordetella pertussis*.

Vektorové vakcíny - využívajú vírusový vektor, ktorý zabezpečí prenos genetického materiálu do buniek. Najčastejšie sa využíva modifikovaný ľudský adenovírus. Do genómu vektorového vírusu sa zabuduje gén, ktorý kóduje genetickú informáciu imunogénneho antigénu. Samotný vektorový vírus zabezpečí tvorbu antigénu a zároveň ho rýchlo transportuje k bunkám imunitného systému. Príkladom vektorových vakcín sú očkovacie látky proti COVID-19.

Génové vakcíny (mRNA) - genetická informácia o cieľovej štruktúre vírusu, proti ktorému sa majú vytvoriť protilátky, je v podobe mRNA, ktorá je chránená lipidovým obalom. V cytoplazme ľudských buniek sa následne genetická informácia z mRNA prepíše do proteínu, ktorý následne vyvolá odpoveď imunitného systému. Príkladom mRNA vakcín sú očkovacie látky proti COVID-19.

18. Prevencia infekčných komplikácií po pohryzení zvierateľom

doc.MUDr. Zuzana Paraličová, PhD.

Hryzné poranenia sú pomerne časté, najčastejšie dochádza ku pohryzeniu psom, približne v 80 – 90 % všetkých pohryzení zvierateľom. Pohryzenia mačkou sa udávajú približne v 3 – 15 %. Divo žijúce zvieratá sa podieľajú len 1 – 2 % hryzných rán. Najčastejšie bývajú pohryzené deti, udáva sa viac ako polovica z celkového počtu prípadov a sezónne sa hryzné rany vyskytujú najmä v letných mesiacoch. Po pohryzení zvierateľom hrozia viaceré infekčné komplikácie, najčastejšie je to ranová infekcia, ďalej život ohrozujúce, očkovateľné preventabilné komplikácie ako besnota a tetanus a zriedkavo môže dôjsť k prenosu rôznych zoonóz.

18.1 Ranová infekcia po pohryzení zvierateľom

Etiológia: je často **polymikrobiálna**, uplatňujú sa rôzne **aeróbne aj anaeróbne baktérie**. Pôvod baktérií je najčastejšie z ústnej flóry zvierateľa, ďalej z povrchu kože obete prípadne z vonkajšieho prostredia v čase zranenia. Najčastejšie detegované baktérie z rán po pohryzení psom sú uvedené v tabuľke č.40. Etiológia infekcií po pohryzení mačkou je veľmi podobná, ale až v 75% bola prítomná *Pasteurella*.

Tabuľka 40 Najčastejší pôvodcovia ranových infekcií po pohryzení psom

Aeróbne baktérie	%	Anaeróbne baktérie	%
<i>Pasteurella</i>	50	<i>Fusobacterium</i>	32
<i>Streptococcus</i>	46	<i>Porphyromonas</i>	28
<i>Staphylococcus</i>	46	<i>Prevotella</i>	28
<i>Neisseria</i>	32	<i>Propionibacterium</i>	20
<i>Corynebacterium</i>	12	<i>Bacteroides</i>	18
<i>Moraxella</i>	10	<i>Peptostreptococcus</i>	16
<i>Enterococcus</i>	10		
<i>Bacillus</i>	8		

Patogenéza: prítomnosť krvi či devitalizovaného tkaniva sa stáva živnou pôdou pre mikroby, ktoré po prekročení infekčnej dávky nedokáže imunitná reakcia eliminovať. K infekcii dochádza najčastejšie pri punkčných ranách a pri laceračných ranách s pomliaždením tkanív.

Klinický obraz: hryzné ranové infekcie sa najčastejšie prejavia ako purulentný zápal, flegmóna, prípadne celulitída, lymfangoitída a menej často absces (obrázok č.34). Pri neliečení môže dôjsť ku progresii do okolia, generalizácii až sepse.



Obrázok 34 Hryzná ranová infekcia

Liečba: V prvom rade je to chirurgické ošetrenie rany: Dôkladné mechanické vypláchnutie rany, odstránenie devitalizovaného tkaniva. Podľa potreby drenáž. Infikované rany sa nesuturujú. Ak ide o vyšší stupeň rizika infekcie je indikované profylaktické podávanie antibiotík. Liekom voľby sú **aminopenicilíny potencované inhibítormi β -laktamáz** (amoxicilin+kyselina klavulónová, alebo ampicilin+sulbaktám), pri alergii na uvedené, môžeme podať doxycyklín, makrolidy, chinolóny, prípadne kotrimoxazol. V prípade priaznivého vývoja klinického obrazu je možné ATB liečbu ukončiť po 3 – 5 dňoch. Pri známkach systémovej zápalovej odpovede je potrebná hospitalizácia a parenterálna ATB liečba.

Rany podľa rizika vzniku infekcie delíme na:

a) vysokorizikové rany, pri ktorých je indikovaná ATB profylaxia. Kritéria sú:

- Z hľadiska obeť – KOHO? všetky hryzné rany u imunokompromitovaného pacienta
 - vek nad 50 rokov
 - DM, asplenia, imunosupresívna liečba
 - porucha periférnej cirkulácie
- Z hľadiska času – KEDY? - neskoro ošetrené rany (> 12 hodín)
- Z hľadiska zvieratá, ktoré hrýzlo – ČO?: všetky pohryzenia mačkou
- Na základe lokality poranenia – KDE?:
 - Rany v oblasti ruky alebo nohy (od členka nadol)
 - Poranenia hlavy a krku
 - rany vyžadujúce chirurgické vyčistenie („debridment“)
 - punkčné rany zasahujúce hlbšie štruktúry

b) rany s nízkym rizikom

- pohryzenia psom menšieho rozsahu v oblasti končatín či trupu, ktoré nespĺňajú kritériá vysokého rizika

18.2 Besnota a profylaxia

Ochorenie: Besnota je fatálne ochorenie, prenášané slinami pri pohryzení človeka nakazeným zvieratom, prípadne pri olizovaní poranenej kože, zriedkavo sa môže besnota preniesť pri transplantácii napr. rohovky. Ochorenie postihuje všetky teplokrvné živočích, ktoré môžu byť zdrojom nákazy pre človeka. Keď sa objavia prvé klinické príznaky, je prognóza fatálna, mortalita je prakticky 100%. Ochoreniu sa našťastie dá predchádzať postexpozičným očkovaním a to vzhľadom na dlhú inkubačnú dobu besnoty, ktorá sa pohybuje od 20 dní do jedného roka, zriedkavo aj dlhšie. Dĺžka inkubačnej doby závisí od miesta pohryzenia, rozsiahlosti rany a množstva zaneseného vírusu.

V Európe je ľudská besnota veľmi zriedkavá zoonóza, ročne sa uvádza nula až niekoľko jednotlivých prípadov besnoty u ľudí – spravidla importovaných. V Európe sú viaceré krajiny už bez výskytu besnoty, ale v niektorých krajinách sú besnotou nakazené divožijúce zvieratá, hlavne líšky a túlavé psy, ale tiež príležitostne mývaly, a netopiere. Na Slovensku sme boli niekoľko rokov (2016-2021) krajina bez besnoty, ale opakovane bola ku nám besnota zavlečená divými zvieratami (líška, jazvec) z Poľska či Ukrajiny. Vzhľadom k tomu u nás stále platia odporúčania na preventívne postexpozičné očkovanie proti besnote po uhryznutí, či poranení rizikovým zvieratom. Posledný prípad besnoty u človeka na Slovensku bol potvrdený v roku 1990.

Liečba a prevencia: Všetky poranenia a poslinenia - okamžite **opláchnuť a vymyť** vodou a mydlom alebo detergentom, znižuje sa tým množstvo vírusu besnoty v infikovanom mieste. **Dezinfekcia** rany, napr. 70% alkoholom alebo jódomovou tinktúrou. Ak je obeť pohryzená **známym zvieratom**, zviera podlieha **veterinárnemu sledovaniu** – sleduje sa 1., 5., a 14. deň, ak je zviera zdravé až do konca veterinárneho dohľadu (10-14 dní), tak sa očkovanie nezačína, prípadne ak už bolo započaté, tak sa predčasne ukončí. Ak je zviera mŕtve, vyšetruje sa jeho mozog na besnotu.

Postexpozičné očkovanie je indikované pokiaľ nie je možné zabezpečiť veterinárny dohľad (neznámy majiteľ zvierata, zviera ušlo, alebo išlo o divo žijúce zviera), prípadne nebolo možné vyšetriť mozog uhynutého zvierata, alebo sa u zvierata potvrdila besnota. Podáva sa antirabická vakcína v 5 dávkach – 0., 3., 7., 14. a 30. deň po poranení. Podľa závažnosti poranenia spolu s vakcínou je potrebné podať aj antirabický imunoglobulín, ktorý sa aplikuje frakcionovane do svalu a okolia rany. Podľa WHO sú kontakty s podozrivým zvieratom rozdelené do 3 kategórií, ktoré sú uvedené v tabuľke č.41 aj s príslušnými odporúčaniami:

Tabuľka 41 WHO klasifikácia kontaktov človeka so zvieratom podozrivým z besnoty a pokyny pre preventívnu liečbu ľudí podľa závažnosti ochorenia.

Kategória kontaktu	Typ kontaktu so zvieratom *	Odporúčaná liečba
I.	chytanie alebo kŕmenie zvierata človekom alebo obliznutie neporušenej kože človeka zvieratom	Žiadna, ak je k dispozícii spoľahlivá anamnéza.
II.	kontakt zubov zvierata s nekrytou kožou človeka, malé škrabance alebo odrenie kože človeka bez krvácania spôsobené zvieratom, obliznutie alebo potriesnenie poranenej kože človeka slinami zvierata	Bezodkladná imunizácia
III.	hlboké pohryznutie alebo poškriabanie človeka zvieratom, obliznutie alebo potriesnenie sliznice človeka slinami zvierata.	Bezodkladná imunizácia a podanie imunoglobulínov

* Typ kontaktu s voľne žijúcim alebo domácim zvieratom, u ktorého je pravdepodobná alebo potvrdená besnota, alebo so zvieratom, ktoré nemôže byť dané na veterinárne pozorovanie

18.3 Tetanus a profylaxia

Ochorenie: Tetanus je závažné, život ohrozujúce akútne infekčné ochorenie s neuromuskulárnym postihnutím, ktoré je spôsobené neurotoxínom *Clostridium tetani*, ktorý sa nazýva tetanospazmín. Tetanospazmín blokuje uvoľňovanie inhibičných neurotransmiterov, čo vedie k výrazným svalovým spazmom. Baktéria samotná má minimálnu invazivitu žije v črevách dobytky, koní, niekedy aj ľudí. Stolicou sa dostáva do pôdy, kde vytvára spóry prežívajúce roky. K nákaze dochádza pri hlbokých kontaminovaných poraneniach, ktoré vytvárajú anaeróbne prostredie, medzi ktoré patrí aj pohryzenie zvieratom. Na prevenciu tetanu bolo zavedené povinné celoplošné očkovanie detí i dospelých. Je to jedno z najstarších očkovaní. Na Slovensku sa povinne očkuje od 50-tych rokov 20 storočia.

Liečba a prevencia: po pohryzení je okrem ošetrenia rany potrebné posúdiť stav aktívnej imunizácie zraneného. Poúrazová **profylaxia jedincov závisí od času podania poslednej dávky** očkovacej látky proti tetanu:

a) **v prípade ukončenej imunizácie proti tetanu (aspoň 3 dávky):**

- Posledné podanie vakcíny bolo do 5 rokov pred úrazom: nie je nutné očkovanie.
- Posledné podanie 5 až 10 rokov pred úrazom: 1 dávka očkovacej látky.
 - V prípade, že ide o malú a čistú ranu, s nízkym rizikom tetanu, nie je nutné podávať vakcínu.
- Posledné podanie viac ako 10 rokov pred úrazom: 1 dávka očkovacej látky súčasne s 1 dávkou ľudského imunoglobulínu proti tetanu.
 - V prípade, že ide o malú a čistú ranu, s nízkym rizikom tetanu, nie je nutné podávať ľudský imunoglobulín proti tetanu.

b) v prípade neukončenej preventívnej imunizácie proti tetanu:

- sa podáva jedna dávka očkovacej látky proti tetanu a jedna dávka ľudského imunoglobulínu proti tetanu. Ďalej sa pokračuje v očkovaní podaním druhej a tretej dávky v intervaloch základného očkovania.

18.4 Zoonózy po poranení zvieratám

Ďalšie možné zoonózy po poranení zvieratám, ich pôvodcovia a rezervoár sú uvedené v tabuľke č.42.

Tabuľka 42 Prehľad zoonóz po poranení zvieratám

Ochorenie	Mikroorganizmus	Rezervoár
Eryzipeloid	<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	hydina, ošípané, ryby
Antrax	<i>Bacillus anthracis</i>	dobytok, ovce, kozy
Tularémia	<i>Francisella tularensis</i>	zajace, iné hlodavce, líšky
Mor	<i>Yersinia pestis</i>	potkany
Malleus	<i>Pseudomonas mallei</i>	kone
Sodoku – choroba z krysieho uhryznutia	<i>Streptobacillus moniliformis</i>	hlodavce
Choroba z mačacieho poškrabnutia	<i>Bartonella henselae</i>	mačky

Zoznam použitej literatúry

- Abrahamian FM, Goldstein EJ. Microbiology of animal bite wound infections. *Clin Microbiol Rev.* 2011 Apr;24(2):231-46. doi: 10.1128/CMR.00041-10. PMID: 21482724; PMCID: PMC3122494.
- Ambler RP. The structure of β -lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1980;289:321–331. PMID: 2983660
- Ambrose PG, Bhavnani SM, Rubino CM, et al. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: it's not just for mice anymore. *Clin Infect Dis.* 2007;44:79–86. PMID: 17143821
- Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. *JAMA.* 1999;281:61–66. PMID: 9892452
- Arthur M, Reynolds P, Courvalin P. Glycopeptide resistance in enterococci. *Trends Microbiol.* 1996;4:401–407. PMID: 8899966
- Beneš J. Antibiotiká. 1. vydanie. Praha: Grada publishing; 2018.
- Beneš J. Infekční lékařství. Galén, 2010, ISBN:978-80-7262-644-1.
- Berrebi A, Bardou M, Bessieres MH et.al. Outcome for children infected with congenital toxoplasmosis in the first trimester and with normal ultrasound findings: a study of 36 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007, 135, 53-7.
- Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis.* 2006;43(suppl 2):49–56. PMID: 16894515.
- Böttiger B, Jensen IP. Maturation of rubella IgG avidity over time after acute rubella infection. *Clin Diagn Virol.* 1997 Aug;8(2):105-11. doi: 10.1016/s0928-0197(97)00018-4. PMID: 9316732.
- Bozzette SA, Sattler FR, Chiu J, et al. A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1990;323:1451–1457. PMID: 2233917.
- Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14:933–951. PMID: 11585791.
- CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Lyme disease 2017 [May 25, 2017]. Available from: <https://www.cdc.gov/lyme/index.html>.
- Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA), American Academy of Neurology (AAN), and American College of Rheumatology (ACR): 2020 Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Lyme Disease. 2020. *Clinical Infectious Diseases*, 2021;72(1):e1–e48 accessible online on January 13, 2021.
- Čelakovský P; Vokurka J; Laco J, Hybášek I. Invazivní mykotické sinusitídy. *Cesk Slov Neurol N* 2011; 74/107(2): 163-167.
- Daffos F, Forestier F, Capella-Pavlovsky M, et al. Prenatal Management of 746 Pregnancies at Risk for Congenital Toxoplasmosis. *New England Journal of Medicine.* 1988, 318: 271-275.
- dBonifait L, Charlebois R, Vimont A, et al. Detection and quantification of airborne norovirus during outbreaks in healthcare facilities. *Clin Infect Dis.* 2015 Aug 1;61(3):299-304. doi: 10.1093/cid/civ321. Epub 2015 Apr 21. PMID: 25900175.
- D'Costa VM, King CE, Kalan L, et al. Antibiotic resistance is ancient. *Nature.* 2011;477:457–461. PMID: 21881561.

de Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2002;347:1549–1556. PMID: 12432041.

de Jong EP, de Haan TR, Kroes AC, Beersma MF, Oepkes D, Walther FJ: Parvovirus B19 infection in pregnancy. *J Clin Virol.* 2006 May;36(1):1-7.

Doporučený postup diagnostiky a léčby lymeské boreliózy. Dostupné na: <https://infektologie.cz/DPLB18.htm>

Krkoška D. Pohryzenie a poranenie zvieratom – profylaxia a liečba. *Via practica* 11/2006.

Fischer GH, Paterek E. *Campylobacter*. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537033/>

Gras L, Gilbert RE, Wallon M, et al. Duration of the IgM response in women acquiring *Toxoplasma gondii* during pregnancy: implications for clinical practice and cross-sectional incidence studies. *Epidemiol Infect.* 2004;132:541–548.

Grossman CM. The first use of penicillin in the United States. *Ann Intern Med.* 2008;149:135–136. PMID: 18626052.

Gupta N, Limbago BM, Patel JB, et al. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis.* 2011;53:60–67. PMID: 21653305.

Holečková K, Koščálová A, Schréter I. Štandardné postupy. *Lymeská borelióza.*

The Calgary Guideline to Understanding Pneumonia. Dostupné online: <https://calgaryguide.ucalgary.ca/adult-pneumonia-pathogenesis-and-clinical-findings/>

Pneumonia. Dostupné online: <https://ourworldindata.org/pneumonia>.

Chang S, Sievert DM, Hageman JE, et al. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the vanA resistance gene. *N Engl J Med.* 2003;348:1342–1347. PMID: 12672861.

Chiejina M, Samant H. *Viral Diarrhea*. [Updated 2022 Jun 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470525/>.

Jangi S, et al. Asymptomatic colonization by *Clostridium difficile* in infants: implications for disease in later life. *J Pediatr Gastr Nutr.* 2010;51:2-7.

Joffrey van Prehn, Elena Reigadas, Erik H. Vogelzang, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults, *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 27, Supplement 2, 2021, Pages S1-S21, ISSN 1198-743X, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.09.038>.

Johnson S., Lavergne V., Skinner A.M. et al. Clinical practice guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 focused update guidelines on management of *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Infect Dis.* 2021; 7;73(5):e1029-e1044. doi: 10.1093/cid/ciab549.

Kansau, I., Barketi-Klai, A., Monot, M., Hoys, S., Dupuy, B., Janoir, C. and Collignon, A. (2016) Deciphering adaptation strategies of the epidemic *Clostridium difficile* O27 strain during infection through in vivo transcriptional analysis. *PLoS ONE* 11, e0158204.

Kelly, C. R., Fischer M., Allegretti J. R. et al. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of *Clostridioides difficile* Infections. *The American Journal of Gastroenterology* 116(6):p 1124-1147, DOI: 10.14309/ajg.0000000000001278.

Kumar A, Ellis P, Arabi Y, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*. 2009;136:1237–1248. PMID: 19696123.

Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34:1589–1596. PMID: 16625125.

Landman D, Bratu S, Kochar S, et al. Evolution of antimicrobial resistance among *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, and *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:78–82. PMID: 17490999.

LeClercq R, Dutka-Malen S, Brissonnoel A, et al. Resistance of enterococci to aminoglycosides and glycopeptides. *Clin Infect Dis*. 1992;15:495–501. PMID: 1520800.

Lee RM, Lessler J, Lee RA, et al.: Incubation periods of viral gastroenteritis: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2013 Sep 25;13:446. doi: 10.1186/1471-2334-13-446.

Liesenfeld O, Montoya JG, Tathineni NJ, et al. Conformatory serologic testing for acute toxoplasmosis and rate of induced abortions among women reported to have positive *Toxoplasma immunoglobulin M* antibody titers. *Am J Obstet Gynecol* 2001, 184, 140-5.

Liptáková A. a kol. *Lekárska mikrobiológia*. Herba, 2023, ISBN 9788082290274.

Llewelyn MJ, Fitzpatrick JM, Darwin E, et al. The antibiotic course has had its day. *BMJ*. 2017;358:j3418. PMID: 28747365.

Louie TJ, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2011;364:422-431.

Majno G. *The Healing Hand: Man and Wound in the Ancient World*. Harvard University Press: Boston, MA; 1975.

Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R: *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th Edition. Churchill Livingstone Elsevier 2010, s.1335-1427.

Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R: *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 9th Edition. Churchill Livingstone Elsevier 2019.

Martinásková K., Vorčáková K.: *Infekčné ochorenia sprevádzané exantémom*. *Pediatr.prax*, 2014, 15(1):18-23.

Mašata J., Jedličková A. a spol. *Infekce v gynekologii a porodnictví a základy jejich antiinfekční léčby*. Maxdorf Jessenius 2004, Praha, 360 s.

Medeiros AA. Evolution and dissemination of β -lactamases accelerated by generations of β -lactam antibiotics. *Clin Infect Dis*. 1997;24:S19–S45.

Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis* 2008 Aug 15;47(4):554-66.

Moran GJ, Talan DA. Cellulitis: commonly misdiagnosed or just misunderstood? *JAMA*. 2017;317:760–761. PMID: 28241341.

Nikaido H. Role of permeability barriers in resistance to beta-lactam antibiotics. *Pharmacol Ther*. 1985;27:197–231. PMID: 2412244.

Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky o diagnostike toxoplazmózy. *Vestník Ministerstva zdravotníctva SR*. Čiastka 52, október 2006. Ročník 54.

- Opal SM. Non-antibiotic treatments for pan-resistant bacterial pathogens. *Crit Care*. 2016;20:397. PMID: 27978847.
- Petrovsky N., Aguilar J.C.: Vaccine adjuvants: Current state and future trends. *Immunology and Cell Biology* (2004) 82, 488–496; doi:10.1111/j.0818-9641.2004.01272.x
- Piddock LJ. Multidrug-resistance efflux pumps—not just for resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2006;4:629–636.
- Resl K., Reslová M.: Dětský syndrom ruka-noha-ústa. *Pediatr.prax*, 2015, 16(4):256-258.
- Roberts MC, Kenny GE. Dissemination of the tetM tetracycline resistance determinant to *Ureaplasma urealyticum*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1986;29:350–352. PMID: 3521481
- Romand S, Chosson M, Franck J, et al. Usefulness of quantitative polymerase chain reaction in amniotic fluid as early prognostic marker of fetal infection with *Toxoplasma gondii*. *Am J Obstet Gynecol* 2004, 190, 797-802.
- Romand S, Wallon M, Franck J, et al. Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis. *Obstet Gynecol* 2001, 97, 296-300.
- Rovný I. Akčný plán na udržanie stavu eliminácie osýpok a kongenitálneho rubeolového syndrómu a na elimináciu rubeoly v Slovenskej republike. *Vestník Ministerstva zdravotníctva SR*. Čiastka 1, 15. januára 2008, Ročník 56.
- Rožnovský L, Plesník V: Vakcinace dětí proti virové hepatitidě B. In: Pozler O. (Ed) *Trendy soudobé pediatrie. Gastroenterologie*. Praha. Galén 1999, 51s.
- Sanders BC, Sanders WE Jr, Goering RV, et al. Selection of multiple antibiotic resistance by quinolones, beta-lactams, and aminoglycosides with special reference to cross resistance between unrelated drug classes. *Antimicrob Agents Chemother*. 1984;306:797–801. PMID: 6098219.
- Schein M, Marshall J. Source control for surgical infections. *World J Surg*. 2004;28:638–645. PMID: 15185005.
- Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2012;55:651–662. PMID: 22573847.
- Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:95–107. PMID: 29037960.
- Současné možnosti diagnostiky, léčby a prevence lymeské boreliózy Mgr. Michal Křupka, Ph.D.1 , MUDr. Jan Strojil2, doc. MUDr. Mgr. Milan Raška, Ph.D.1.
- Spellberg B, Bartlett JG, Gilbert DN. The future of antibiotics and resistance. *N Engl J Med*. 2013;368:299–302. PMID: 23343059
- Spellberg B. *Rising Plague: The Global Threat From Deadly Bacteria and Our Dwindling Arsenal to Fight Them*. Prometheus Press: New York; 2009.
- Stašková J. – Epidémia osýpok v okrese Michalovce v roku 2018. X.vakcinologický kongres, Tatranská Lomnica. 2019.
- Stránský J. *Virová hepatitida B a její klinický význam*. Grada, Praha 2001, 202 s.
- Strehárová A, Schréter I.: *Štandardné postupy – Exantémové infekčné ochorenia*. 2021 .
- Strhársky J, Klement C, Hrubá F: Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* Antibodies in the Slovak Republic. *Folia Microbiol*. 54 (6), 2009, 553–558.
- Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2021; PUBLISHED: 10/4/2021; *Critical Care Medicine*: October 4, 2021.

Štátna veterinárna a potravinová správa: Besnota - Postup pri poranení človeka zvieratom, Dostupné online na: https://www.svps.sk/zvierata/choroby_besnota_postup.asp

Thiebaut R, Leproust S, Chene G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a metaanalysis of individual patients' data. *Lancet*. 2007 Jan 13; 369(9556): 115-122.

Thwaites GE, Bang ND, Dung NH, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med*. 2004;351:1741–1751. PMID: 15496623

US clinical guidelines: Perinatal HIV clinical guidelines: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal/whats-new>.

ÚVZ SR: Analýza epidemiologickej situácie a činnosti odborov epidemiológie v Slovenskej republike za rok 2006. https://www.epis.sk/getdoc/2461232b-18b2-4442-b473-5dfce135cd6e/VS_SR_2006.aspx

UVZSR – Epidémia osýpok v okrese Michalovce. Dostupné na: <https://www.uvzsr.sk/web/uvz/epidemia-osypok-v-okrese-michalovce-sa-zatial-do-inych-okresov-nerozsiruje-protiepidemicke-opatrenia-ostavaju-nadalej-v-platnosti>

UVZSR – Ochorenia, proti ktorým sa v Slovenskej republike očkuje v rámci pravidelného povinného očkovania. Dostupné: <https://www.uvzsr.sk/documents/d/uvz/ockovaci-kalendar-na-rok-2024-povinne-pravidelne-ockovanie-deti-a-dospelych-pdf>

van Prehn J., Reigadas E., Vogelzang E. H. et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27 Suppl 2:S1-S21. doi: 10.1016/j.cmi.2021.09.038.

Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A, et al. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal beta-lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:108–120. PMID: 29102324.

Vaules MB, Ramin KD, Ramsey PS. Syphilis in pregnancy: a review. *Primary Care Update for OB/GYNS* 2000, Vol 7, Issue 1, 26-30.

Vestník MZ SR 2008 – Akčný plán na udržanie stavu eliminácie osýpok a kongenitálneho rubeolového syndrómu a na elimináciu rubeoly v Slovenskej republike.

Walker AS, Eyre DW, Wyllie DH, Dingle KE, Harding RM, O'Connor L, Griffiths D, Vaughan A, Finney J, Wilcox MH, Crook DW, Peto TE. Characterisation of *Clostridium difficile* hospital ward-based transmission using extensive epidemiological data and molecular typing. *PLoS Med*. 2012 Feb;9(2):e1001172. doi: 10.1371/journal.pmed.1001172. Epub 2012 Feb 7. PMID: 22346738; PMCID: PMC3274560.

VYBRANÉ KAPITOLY Z INFEKTOLÓGIE

Vysokoškolský učebný text

Autori: MUDr. Ivana Hockicková, PhD.
MUDr. Ondrej Zahornacký, PhD.
MUDr. Ján Hockicko, PhD.
prof.MUDr. Pavol Jarčuška, PhD.
prof.MUDr. Pavol Kristian, PhD.
doc.MUDr. Zuzana Paraličová, PhD.
MUDr. Štefan Porubčin, PhD.
MUDr. Alena Rovňáková, PhD.

Vydavateľ: Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach
Vydavateľstvo ŠafárikPress

Rok vydania: 2024
Počet strán: 200
Rozsah: 17,53 AH
Vydanie: prvé

ISBN 978-80-574-0300-5 (e-publikácia)

